Quinta edición

Alergias alimentarias

Reacciones adversas a alimentos y aditivos alimentarios

Editores
Dean D. Metcalfe
Hugh A. Sampson
Ronald A. Simon
Gideon Lack

ELSEVIER

Alergias alimentarias

Reacciones adversas a alimentos y aditivos alimentarios

QUINTA EDICIÓN

Editores

Dean D. Metcalfe MD

Chief, Laboratory of Allergic Diseases
National Institute of Allergy and Infectious Diseases
National Institutes of Health
Bethesda, MD, USA

Hugh A. Sampson MD

Kurt Hirschhorn Professor of Pediatrics
Dean for Translational Biomedical Sciences
Director, Jaffe Food Allergy Institute Department of Pediatrics
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, NY, USA

Ronald A. Simon MD

Head, Division of Allergy, Asthma and Immunology
Scripps Clinic
San Diego, CA, USA
Adjunct Professor

Department of Molecular and Experimental Medicine
Scripps Research Institute
La Jolla, CA, USA

Gideon Lack MBBCh (Oxon) MA (Oxon), FRCPCH

Professor of Paediatric Allergy
King's College London Clinical Lead for Allergy Service
Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust
St Thomas' Hospital
London, UK

Ámsterdam Barcelona Beijing Boston Filadelfia Londres Madrid
México Milán Múnich Orlando París Roma Sídney Tokio Toronto

Índice de capítulos

Cubierta

Portada

Página de créditos

Colaboradores

Prefacio a la quinta edición

Abreviaturas

Parte 1: Reacciones adversas a antígenos alimentarios: ciencia básica

1: Sistema inmunitario de la mucosa

- Introducción
- Asociación de la inmunidad de la mucosa a la supresión: fenómenos de inflamación controlada y tolerancia oral
- Tipos de respuestas de los anticuerpos en el tejido linfoide asociado al intestino
- Anatomía del tejido linfoide asociado al intestino: patrones de transporte de antígenos

2: Bases inmunológicas de las reacciones mediadas por IgE

- Introducción
- Ruta de sensibilización
- Captación de alérgenos en el intestino
- Respuesta de los linfocitos T en la alergia mediada por IgE
- Respuesta de las células B en la alergia mediada por IgE
- IgG e IgA específicas de alérgeno

Genes y entorno

Reconocimiento inmunitario innato de alérgenos

Inflamación alérgica

Receptores de IgE

Mastocitos

Basófilos

Eosinófilos

Conclusión

3: Bases inmunológicas de las reacciones no mediadas por IgE

Introducción

Desarrollo de la alergia alimentaria

Anatomía del intestino

Mecanismos de defensa

Tolerancia oral

Transporte de antígenos

Procesamiento y presentación de antígenos

Linfocitos T

Eosinófilos

Enterocolitis y proctocolitis provocadas por proteínas alimentarias

Celiaquía

Esofagitis y gastroenteritis eosinófilas alérgicas

Conclusiones

Agradecimiento

4: Alergias alimentarias: características moleculares e inmunológicas

Introducción

Familias de proteínas alérgenas alimentarias

Alérgenos alimentarios de origen animal (Tabla 4.2)

Alérgenos alimentarios de origen vegetal (Tabla 4.3)

Bases de datos de alérgenos

¿Qué significa esto?

Agradecimiento

5: Biotecnología e ingeniería genética

Introducción

Biotecnología vegetal

Soja Roundup Ready: un caso práctico sobre la evaluación de la seguridad alimentaria

Estrategia de evaluación general para la alergia alimentaria

Resumen de la evaluación de la alergia: la soja Roundup Ready

Tendencias de la ciencia de evaluación de riesgos

Valor de la medición del grado de expresión de los alérgenos como parte de la evaluación del riesgo de alergia de los cultivos transgénicos

Eliminación de alérgenos de los alimentos

Consenso internacional: una estrategia común

Conclusiones y perspectivas futuras

6: Umbrales de reactividad a los alérgenos alimentarios

Introducción

Definición de umbral

Umbrales de sensibilización frente a provocación

Determinación clínica de las dosis umbrales individuales

Correlatos clínicos de los umbrales de reactividad

Dosis de provocación mínima de alimentos específicos

Utilidad de los umbrales individuales para la reactividad

Industria alimentaria y usos reguladores de la información sobre umbrales

Conclusiones

7: Tolerancia inmunológica

Introducción

Organización del sistema inmunitario digestivo

Captación digestiva de antígenos

Evaluación de la tolerancia oral

Lugar de inducción de tolerancia

Mecanismos efectores de la tolerancia oral

Presentación de antígenos en el tubo digestivo: función de las células dendríticas

Factores que influyen en el desarrollo de tolerancia oral

Conclusión

8: Métodos diagnósticos *in vitro* en la evaluación de la hipersensibilidad alimentaria

Introducción

Análisis de anticuerpos específicos de alimentos

Indicaciones para el análisis de IgE específicas de alérgenos

Detección de anticuerpos IgG e IgA en la celiaquía

Alérgenos alimentarios

Componentes alérgenos de los alimentos

Epítopos de alérgenos alimentarios

Concentraciones cuantitativas predictivas de IgE específica de alérgeno

Parámetros y análisis de utilidad escasa o nula en el diagnóstico de alergia alimentaria

Consideraciones analíticas

Resumen

Parte 2: Reacciones adversas a antígenos alimentarios: ciencia clínica

9: Teorías acerca de la prevalencia creciente de alergias alimentarias

Introducción

10: Conjunto de reacciones alérgicas alimentarias

Introducción

Reacciones mediadas por IgE

Reacciones no mediadas por IgE

Reacciones alimentarias adversas asociadas con enfermedad eosinófila

Trastornos asociados con múltiples mecanismos inmunitarios

Resumen

11: Reacciones cutáneas: dermatitis atópica y otras reacciones cutáneas mediadas y no mediadas por IgE

Introducción

Inmunofisiopatología de la dermatitis atópica

Alergia alimentaria en la dermatitis atópica

Epidemiología de la alergia alimentaria en la dermatitis atópica

Diagnóstico de hipersensibilidad alimentaria en pacientes con dermatitis atópica

Tratamiento

Evolución natural de la hipersensibilidad alimentaria

Conclusiones

12: Síndrome de alergia bucal

Introducción

Epidemiología

Características clínicas

Bases moleculares/patogenia

Alérgenos

Síndromes de pólenes-alimentos

Diagnóstico

Tratamiento

Direcciones futuras

Conclusiones

13: Vías respiratorias e hipersensibilidad alimentaria

Introducción

Epidemiología

Presentaciones respiratorias de la alergia alimentaria

Alérgenos

Vías de exposición

¿Cuál es la relación entre las vías respiratorias y la hipersensibilidad alimentaria?

Tratamiento de los pacientes con síntomas respiratorios provocados por alimentos

Resumen y conclusiones

14: Anafilaxia y alergia alimentaria

Introducción

Definiciones

Prevalencia

Etiología

Diagnóstico

Tratamiento

Pronóstico

15: Cólico del lactante y alergia alimentaria

Introducción

Epidemiología del cólico

Factores del lactante y de los padres asociados al cólico del lactante

Cólico del lactante y trastornos digestivos

Tratamiento dietético del cólico

Conclusión

16: Esofagitis eosinófila, gastroenteritis y colitis

Esofagitis eosinófila

Gastroenteritis eosinófila (gastroenterocolitis)

Proctocolitis eosinófila

17: Enteropatía sensible al gluten

Introducción

Etiología

Epidemiología

Evolución natural de la celiaquía

Presentación clínica

Pruebas diagnósticas para la celiaquía

Tratamiento

Prevención

Mortalidad en la celiaquía

18: Enteropatía y enterocolitis provocadas por proteínas alimentarias

Introducción

Síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias

Enteropatía provocada por proteínas alimentarias

Anemia ferropénica

Conclusión

19: Reacciones laborales a alérgenos alimentarios

Introducción

Definiciones y clasificaciones

Prevalencia e incidencia

Factores de riesgo

Compuestos asociados con las enfermedades laborales alérgicas de los trabajadores dedicados a los alimentos

Relación entre vías de sensibilización: inhalación laboral frente a ingesta extralaboral

Diagnóstico

Pronóstico

Prevención y tratamiento

Conclusiones

Parte 3: Reacciones alimentarias adversas: diagnóstico

20: Análisis de IgE: diagnóstico *in vitro*

Introducción

Métodos de las pruebas diagnósticas habituales para la determinación cuantitativa de IgE específica de alérgenos alimentarios

IgE total

Diagnóstico por componentes con alérgenos alimentarios individuales y péptidos alérgenos

IgE específica de alérgenos alimentarios y marcha atópica

21: Diagnóstico *in vivo:* pruebas cutáneas y provocaciones

Introducción

Pruebas intraepidérmicas

Acciones diagnósticas adicionales antes de las provocaciones alimentarias orales

Anamnesis y exploración física

Dietas de eliminación diagnóstica

Provocaciones alimentarias orales

Resumen

22: Pruebas de parche atópico en las alergias alimentarias

Introducción

Historia

Dermatitis atópica

Esofagitis eosinófila

Síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias

Cuestiones sin resolver

Conclusión

23: Dietas de eliminación y provocaciones alimentarias orales

Introducción

Perspectiva histórica

Dietas de eliminación de alimentos

Provocaciones alimentarias orales

Resumen

24: Abordaje global del diagnóstico de alergias alimentarias y directrices de alergias alimentarias

¿Por qué es importante el diagnóstico sistemático de la alergia alimentaria?

De la anamnesis centrada a las pruebas *in vivo* e *in vitro* específicas

Uso de pruebas cutáneas y análisis de sangre en el seguimiento de los pacientes

25: Antígenos alimentarios ocultos y con reactividad cruzada

Introducción

Alérgenos alimentarios ocultos

Alérgenos alimentarios con reactividad cruzada

Reacciones cruzadas entre alimentos/familias de alimentos específicos

Resumen y tratamiento

26: Prácticas controvertidas y métodos no comprobados en la alergia

Introducción

Definiciones

Pruebas «controvertidas»

Pruebas no comprobadas

Pruebas inapropiadas

Tratamientos no comprobados

Autoinyecciones de orina

Tratamientos inapropiados

Conclusión

Parte 4: Reacciones adversas a aditivos alimentarios

27: Asma y aditivos alimentarios

Introducción

Análisis de los estudios del asma

Conclusiones

28: Urticaria, angioedema y anafilaxia provocados por aditivos alimentarios

Mecanismos de la urticaria, el angioedema y la anafilaxia provocados por aditivos

Diseño del estudio para las pruebas de provocación con aditivos alimentarios en pacientes con urticaria/angioedema

Aditivos individuales en la urticaria aguda: descripción, provocaciones y pruebas

Hipersensibilidad a aditivos alimentarios en la urticaria idiopática crónica/angioedema

Recomendaciones para los protocolos de provocación con aditivos alimentarios en pacientes con urticaria, angioedema y/o anafilaxia

Conclusión

29: Sulfitos

Introducción

Manifestaciones clínicas de la hipersensibilidad a los sulfitos

Prevalencia

Mecanismos

Diagnóstico

Tratamiento

Usos en alimentos y fármacos

Destino de los sulfitos en los alimentos

Probabilidad de las reacciones a los alimentos con sulfitos

Dietas de evitación

Conclusión

30: Glutamato monosódico

El quinto sabor: l-glutamato

Glutamato monosódico y neurotoxicidad

Complejo sintomático del glutamato monosódico

El glutamato monosódico y la Food and Drug Administration

Conclusión

31: Tartracina, colorantes azoicos y colorantes no azoicos

Reacciones de urticaria/angioedema asociadas a la tartracina y otros colorantes

Asma asociada a la tartracina y otros colorantes

Anafilaxia por ingestión de colorantes

Dermatitis atópica y reacciones cutáneas a la tartracina

Dermatitis de contacto por tartracina y colorantes azoicos

Otras reacciones cutáneas a la tartracina y los colorantes azoicos

Hipercinesia y tartracina

Conclusiones

32: Reacciones adversas a los antioxidantes hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado

Toxicología

Asma/rinitis

Urticaria

Dermatitis

Mecanismos

Efectos no confirmados

Resumen

33: Reacciones adversas a benzoatos y parabenos

Benzoatos y parabenos como aditivos de alimentos y bebidas

Benzoatos, parabenos y asociaciones con urticaria crónica-angioedema

Benzoatos, parabenos y asociaciones con asma

Benzoatos, parabenos y anafilaxia

Benzoatos, parabenos y dermatitis

Otras reacciones

Resumen y conclusiones

34: Saborizantes y colorantes alimentarios

Colorantes alimentarios

Saborizantes alimentarios

Resumen

Parte 5: Temas actuales en las reacciones alimentarias adversas

35: Reacciones farmacológicas alimentarias

Introducción

Aminas vasoactivas

Monoaminas

Metilxantinas

Capsaicina

Etanol

Miristicina

Psoralenos

Solanina y chaconina

Ácido glicirretínico

Oleocantal

36: Abordaje de la alergia alimentaria

Introducción

Evitación de alérgenos

Identificación del alérgeno

Lectura de etiquetas

Contacto cruzado

Cocinado

Impacto psicosocial

Adolescentes y adultos jóvenes: pacientes de alto riesgo

Abordaje de la alergia alimentaria en el colegio

Comer fuera de casa

Ocasiones especiales

37: Evolución natural de la alergia alimentaria

Introducción

Estudios sobre el desarrollo de alergia alimentaria

Estudios sobre la desaparición de la alergia alimentaria

Alergia a la leche

Alergia al huevo

Alergia al cacahuete

Alergia a frutos secos

Otros alimentos

Alergia alimentaria en los adultos

Seguimiento del niño alérgico

Conclusiones

38: Prevención de la alergia alimentaria

Introducción

Retos metodológicos

Inicio de la sensibilización y de la alergia alimentaria

Dieta materna (durante el embarazo y/o la lactancia) y prevención de la alergia alimentaria

Alimentación complementaria del lactante y prevención de la alergia alimentaria

Medidas dietéticas maternas y de los lactantes combinadas y prevención de la alergia alimentaria

Vías de sensibilización, sensibilización cruzada e inducción de la tolerancia oral

Leche no pasteurizada, probióticos y prebióticos

Suplementos nutricionales

Conclusiones

39: Dietas y nutrición

Introducción

Lectura de las etiquetas

Seguridad en la preparación de alimentos

Recursos

Nutrición

Ingestas dietéticas de referencia

Productos horneados con leche y huevo

Resumen

40: Toxicología alimentaria

Intoxicaciones causadas por sustancias químicas sintéticas de los alimentos

Intoxicaciones causadas por sustancias químicas naturales de los alimentos

Trastornos alimentarios metabólicos

41: Toxinas de pescados y mariscos

Introducción

Generalidades

Intoxicaciones frecuentes asociadas con pescados

Intoxicaciones frecuentes asociadas a mariscos

Conclusiones

Agradecimientos

42: Reacciones neurológicas a alimentos y aditivos alimentarios

Migraña

Epilepsia

Vértigo

Hemiplejía

Sensibilidad al gluten y anomalías neurológicas

43: Estrategias experimentales en el estudio de la alergia alimentaria

Modelos animales de alergia alimentaria mediada por IgE

Estrategias experimentales con muestras humanas

Conclusiones

44: Alergia alimentaria: consideraciones psicológicas y calidad de vida

Introducción

Impacto psicológico y calidad de vida

Soporte psicosocial de pacientes y familias con alergia alimentaria

Alergia alimentaria y trastornos psicológicos

Abordaje del paciente con síntomas psicológicos atribuidos a alergia alimentaria

45: Alimentos y enfermedades reumatológicas

Introducción

Artritis reumatoide

Dieta en la etiología de la artritis reumatoide

Genética en la etiología de la artritis reumatoide: posibles interacciones con alimentos

Alergia/intolerancia alimentaria en la artritis reumatoide

Posibles mecanismos de intolerancia/alergia alimentaria en la artritis reumatoide

Suplementos dietéticos de ω-3 y artritis reumatoide

Probióticos en el tratamiento de la artritis

Resumen

Apéndice

46: Enfoques de tratamiento en desarrollo

Enfoques inmunoterapéuticos para el tratamiento de la alergia alimentaria

Inmunoterapia específica de alérgeno

Inmunoterapia oral

Inmunoterapia con proteínas alimentarias modificadas genéticamente

Tratamiento no específico de alérgeno

Conclusiones

Índice alfabético

Página de créditos

Edición en español de la quinta edición de la obra original en inglés

Food Allergy. Adverse Reaction to Foods and Food Additives
Copyright © 2008, 2010, 2014 by John Wiley & Sons, Ltd
Chapter 3 © Hirsh D. Komarrow

All Rights Reserved. Authorised translation from the English language edition published by John Wiley & Sons Limited. Responsibility for the accuracy of the translation rests solely with Elsevier España S.L.U. and is not the responsibility of John Wiley & Sons Limited. No part of this book may be reproduced in any form without the written permission of the original copyright holder, John Wiley & Sons Limited.

Revisión científica
Belén de la Hoz Caballer
Servicio de Alergia
Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS.
Madrid

© 2016 Elsevier España, S.L.U.
Avda. Josep Tarradellas 20-30, 1.°
08029 Barcelona, España

Fotocopiar es un delito (Art. 270 C.P.)
Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores…). El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido. Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y

contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.
Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación y almacenaje de información.

ISBN edición original: 978-0-470-67255-6
ISBN edición española (versión impresa): 978-84-9022-901-9
ISBN edición española (versión electrónica): 978-84-9022-939-2

Depósito legal (versión impresa): B. 20.798-2015
Depósito legal (versión electrónica): B. 20.799-2015

Traducción y producción editorial: *Gea* **Consultoría Editorial, s. l.**

Impreso en España

Advertencia

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar las dosis recomendadas, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicados para cada paciente, en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.
El Editor

Colaboradores

Maria Laura Acebal JD, Board Director and Former CEO
FARE: Food Allergy Research and Education
(formerly The Food Allergy & Anaphylaxis
Network (FAAN))
Washington, DC, USA

Shradha Agarwal MD, Assistant Professor of Medicine
Division of Allergy and Clinical Immunology
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, NY, USA

Katrina J. Allen MD, PhD
Professor of Paediatrics
Murdoch Childrens Research Institute
The University of Melbourne Department of Paediatrics
Department of Allergy and Immunology
Royal Children's Hospital
Melbourne, VIC, Australia

Matthew Aresery MD, Allergist
Maine General Medical Center
Augusta, ME, USA

James L. Baldwin MD, Associate Professor
Division of Allergy and Clinical Immunology
University of Michigan
Ann Arbor, MI, USA

Gary A. Bannon PhD, Global Regulatory Sciences and Affairs
Monsanto
St Louis, MO, USA

Joseph L. Baumert PhD, Assistant Professor Co-Director
Food Allergy Research and Resource Program
Department of Food Science and Technology
Food Allergy Research and Resource Program
University of Nebraska
Lincoln, NE, USA

M. Cecilia Berin PhD, Associate Professor of Pediatric Allergy and Immunology
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, NY, USA

Kirsten Beyer MD, Professor of Experimental Pediatrics
Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie
Berlin, Germany

Stephan C. Bischoff MD, Professor of Medicine
Director, Institute of Nutritional Medicine and Immunology
University of Hohenheim
Stuttgart, Germany

John V. Bosso MD
Affiliate Faculty Member
Columbia University College of Physicians and Surgeons
Chief, Allergy and Immunology
Nyack Hospital
Nyack, NY, USA

Heimo Breiteneder PhD, Professor of Medical Biotechnology
Department of Pathophysiology and Allergy Research
Medical University of Vienna
Vienna, Austria

A. Wesley Burks MD, Curnen Distinguished Professor and Chairman
Department of Pediatrics
University of North Carolina
Chapel Hill, NC, USA

Robert K. Bush MD, Emeritus Professor
Division of Allergy, Immunology, Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
Department of Medicine
University of Wisconsin School of Medicine and Public Health
Madison, WI, USA

André Cartier MD, Clinical Professor of Medicine
Université de Montréal
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal

Montreal, QC, Canada

Soheil Chegini MD, Attending Physician
Exton Allergy and Asthma Associates
Exton, PA, USA

Leslie G. Cleland MD, FRACP, Director of Rheumatology
Rheumatology Unit
Royal Adelaide Hospital
Adelaide, SA, Australia

Ma. Lourdes B. de Asis MD, Allergy and Asthma Consultants of Rockland and
Bergen West
Nyack, NY, USA

Raymond C. Dobert PhD, Global Regulatory Sciences and Affairs
Monsanto, St. Louis, MO, USA

George Du Toit MD, Consultant in Paediatric Allergy
King's College London
Clinical Lead for Allergy Service
Guy's and St Thomas'
NHS Foundation Trust
St Thomas' Hospital
London, UK

John M. Fahrenholz MD, Division of Allergy, Pulmonary and Critical Care Medicine
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, TN, USA

David M. Fleischer MD, Associate Professor of Pediatrics
University of Colorado Denver School of Medicine
Division of Pediatric Allergy and Immunology
National Jewish Health
Denver, CO, USA

Timothy J. Franxman MD, Fellow
Division of Allergy and Clinical Immunology
University of Michigan
Ann Arbor, MI, USA

Roy L. Fuchs PhD, Global Regulatory Sciences and Affairs
Monsanto, St. Louis, MO, USA

Matthew J. Greenhawt MD, MBA, FAAP, Assistant Professor

Division of Allergy and Clinical Immunology
Food Allergy Center
University of Michigan Medical School
Ann Arbor, MI, USA

Marion Groetch MS, RD, CDN, Director of Nutrition Services
The Elliot and Roslyn Jaffe Food Allergy Institute
Division of Allergy and Immunology
Department of Pediatrics
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, NY, USA

Robert G. Hamilton PhD, D.ABMLI, Professor of Medicine and Pathology
Departments of Medicine and Pathology
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, MD, USA

Ralf G. Heine MD, FRACP, Department of Allergy & Immunology
Royal Children's Hospital,
Melbourne, VIC, Australia
Murdoch Childrens Research Institute, Melbourne,
Australia
Department of Paediatrics
The University of Melbourne Melbourne, Australia

David J. Hill MD, FRACP, Senior Consultant Allergist
Murdoch Childrens Research Institute
Melbourne, VIC, Australia

Jonathan O'B. Hourihane DM, FRCPI, Professor of Paediatrics and Child Health
University College Cork, Ireland

Sangeeta J. Jain MD, Section of Clinical Immunology, Allergy and Rheumatology
Tulane University Health and Sciences Center
New Orleans, LA, USA

Stacie M. Jones MD, Professor of Pediatrics
Chief, Division of Allergy and Immunology
University of Arkansas for Medical Sciences
and Arkansas Children's Hospital
Little Rock, AR, USA

Hirsh D. Komarow MD, Staff Clinician
Laboratory of Allergic Diseases

National Institute of Allergy and Infectious Diseases
National Institutes of Health
Bethesda, MD, USA

Jennifer J. Koplin PhD, Postdoctoral Research Fellow
Murdoch Childrens Research Institute
Royal Children's Hospital
Melbourne, VIC, Australia

Samuel B. Lehrer PhD, Research Professor of Medicine, Emeritus
Tulane University
New Orleans, LA, USA

Donald Y.M. Leung MD, PhD, Professor of Pediatrics
University of Colorado Denver School of Medicine
Edelstein Family Chair of Pediatric Allergy
and Immunology
National Jewish Health
Denver, CO, USA

Chris A. Liacouras MD, Professor of Pediatrics
Division of Gastroenterology and Nutrition
The Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, PA, USA

Jay Lieberman MD, Assistant Professor
Department of Pediatrics
The University of Tennessee Health Sciences
Center
Memphis, TN, USA

Madhan Masilamani PhD, Assistant Professor of Pediatric Allergy
and Immunology
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, NY, USA

Lloyd Mayer MD, Professor of Medicine and Immunobiology
Division of Allergy and Clinical Immunology
Immunology Institute
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, NY, USA

E.N. Clare Mills PhD, Professor
Manchester Institute of Biotechnology
University of Manchester
Manchester, UK

Michelle Montalbano MD, Advanced Allergy and Asthma, PLLC
Silverdale, WA, USA

Amanda Muir MD, Fellow, Pediatric Gastroenterology
Division of Gastroenterology and Nutrition
The Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, PA, USA

Anne Muñoz-Furlong BA, Founder and CEO
The Food Allergy and Anaphylaxis Network
Fairfax, VA, USA

Joseph A. Murray MD, Professor of Medicine
Mayo Clinic
Rochester, MN, USA

Kari Nadeau MD, PhD, FAAAAI, Associate Professor
Division of Immunology and Allergy
Stanford Medical School and Lucile Packard
Children's Hospital
Stanford, CA, USA

Jennifer A. Namazy MD, Division of Allergy, Asthma and Immunology
Scripps Clinic
San Diego, CA, USA

Julie A. Nordlee MS, Clinical Studies Coordinator
Department of Food Science and Technology
Food Allergy Research and Resource Program
University of Nebraska
Lincoln, NE, USA

Anna Nowak-Węgrzyn MD, Associate Professor of Pediatrics
Department of Pediatrics, Allergy and Immunology
Jaffe Food Allergy Institute
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, NY, USA

Raymond M. Pongonis MD, Division of Allergy, Pulmonary and Critical Care
Medicine
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, TN, USA

Graham Roberts DM, MA, BM BCh, Professor and Consultant in Paediatric Allergy and
Respiratory Medicine

University Hospital Southampton NHS
Foundation Trust
Southampton, UK

David M. Robertson MD
Allergist/Immunologist
Hampden County Physician Associates
Springfield, MA, USA
Clinical Assistant Professor of Pediatrics
Tufts University School of Medicine
Boston, MA, USA

Alberto Rubio-Tapia MD, Assistant Professor of Medicine
Division of Gastroenterology and Hepatology
Mayo Clinic
Rochester, MN, USA

David R. Scott MD, Fellow, Division of Allergy, Asthma and Immunology
Scripps Clinic
San Diego, CA, USA

Gernot Sellge MD PhD, Clinical and Research Fellow
University Hospital Aachen
Department of Medicine III
Aachen, Germany

Scott H. Sicherer MD, Professor of Pediatrics
The Elliot and Roslyn Jaffe Food Allergy Institute
Division of Allergy and Immunology
Department of Pediatrics
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, NY, USA

Maxcie M. Sikora MD, Alabama Allergy and Asthma Center
Birmingham, AL, USA

Lisa K. Stamp FRACP, PhD, Professor and Rheumatologist
University of Otago–Christchurch
Christchurch, New Zealand

Lauren Steele BA, Doris Duke Clinical Research Fellow
Division of Allergy and Immunology Department of Pediatrics
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, NY, USA

Donald D. Stevenson MD, Senior Consultant

Division of Allergy, Asthma and Immunology
Scripps Clinic
La Jolla, CA, USA

Von Ta MD, Research Fellow
Division of Immunology and Allergy
Stanford Medical School and Lucile Packard
Children's Hospital
Stanford, CA, USA

Steve L. Taylor PhD, Professor
Department of Food Science and Technology
Co-Director, Food Allergy Research and Resource
Program
University of Nebraska
Lincoln, NE, USA

Ashraf Uzzaman MD, Saline Allergy Asthma Sinus Specialists
Saline, MI, USA

Julie Wang MD, Associate Professor of Pediatrics
Jaffe Food Allergy Institute
Department of Pediatrics
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, NY, USA

Jason M. Ward PhD, Global Regulatory Sciences and Affairs
Monsanto, St. Louis, MO, USA

Richard W. Weber MD, Professor of Medicine
National Jewish Health
Professor of Medicine
University of Colorado Denver School of Medicine
Denver, CO, USA

Laurianne G. Wild MD, Section of Clinical Immunology, Allergy
and Rheumatology
Tulane University Health and Sciences Center
New Orleans, LA, USA

Katharine M. Woessner MD, Program Director
Allergy, Asthma and Immunology Training
Program
Scripps Clinic Medical Group
San Diego, CA, USA

Robert A. Wood MD, Professor of Pediatrics and International Health

Director, Pediatric Allergy and Immunology
Johns Hopkins University
School of Medicine
Baltimore, MD, USA

Prefacio a la quinta edición

Es un privilegio para los editores presentar la quinta edición de *Alergias alimentarias. Reacciones adversas a alimentos y aditivos alimentarios.* Como en las cuatro primeras ediciones, hemos intentado crear un libro que, en un solo volumen, cubra las reacciones adversas a los alimentos y a los aditivos alimentarios tanto pediátricas como en adultos, esforzándonos para dotar de una base científica sólida a las reacciones adversas a los alimentos y a los aditivos alimentarios, seleccionar a los autores para presentar los temas basándonos en su experiencia y reconocido prestigio, y aportar rigurosas referencias a cada una de las contribuciones. A Hugh, a Ron y a mí, como coeditores de la quinta edición, nos complace que se haya unido a nosotros el profesor Gideon Lack, jefe del Children's Allergy Service en el Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust y profesor de Alergología Pediátrica en el King's College de Londres, que aporta una perspectiva única para comprender la evolución del estado alérgico alimentario.

El aumento de los conocimientos en esta área sigue siendo gratificante y queda plasmado en la diversidad de los temas que se tratan en esta edición. Este libro sigue estando dirigido a los médicos, los nutricionistas y los científicos interesados en las reacciones alimentarias, pero también tenemos la esperanza de que sea un recurso valioso para los pacientes y los padres de pacientes interesados en estas reacciones. Los capítulos abordan los puntos de vista básicos y clínicos sobre las reacciones adversas a los antígenos de los alimentos, las reacciones adversas a los aditivos alimentarios y otros temas contemporáneos. La ciencia básica comienza con capítulos generales sobre inmunología, prestando especial atención al sistema digestivo como un órgano diana en las reacciones alérgicas y a las propiedades que rigen las reacciones que en él se inician. Se han incorporado capítulos sobre biotecnología y sobre los umbrales de la reactividad.

A continuación hay capítulos en los que se revisa la ciencia clínica de las reacciones adversas a los antígenos de los alimentos, desde el síndrome de alergia bucal hasta la enfermedad cutánea, y desde la enfermedad gastrointestinal eosinófila hasta la anafilaxia. La sección sobre diagnóstico constituye una revisión de los métodos disponibles para este, y sus puntos fuertes y débiles. Las reacciones adversas a los aditivos alimentarios comprenden capítulos que abordan reacciones clínicas específicas y reacciones a sustancias concretas. En la sección final sobre temas actuales hay discusiones sobre las propiedades farmacológicas de los alimentos, la evolución natural y la prevención de las alergias alimentarias, las dietas y la

nutrición, las reacciones neurológicas a los alimentos y a los aditivos alimentarios, las consideraciones psicológicas y las reacciones adversas a las toxinas del marisco.

Todos los capítulos de este libro tienen entidad propia, pero cuando se consideran en conjunto presentan un mosaico de las ideas y las investigaciones actuales sobre las reacciones adversas a los alimentos y a los aditivos alimentarios. La duplicación de algún contenido es inevitable, pero esperamos que sea mínima.

A veces, las ideas de un autor pueden diferir de las de otro, pero en general hay un gran consenso entre los capítulos. Nosotros, los editores, presentamos la quinta edición de un libro que creemos que representa una revisión honesta, equilibrada y defendible de las reacciones adversas a los alimentos y a los aditivos alimentarios.

Dean D. Metcalfe

Hugh A. Sampson

Ronald A. Simon

Gideon Lack

Acerca de la portada: la fotografía de la portada muestra la estructura de la vicilina y el alérgeno principal del cacahuete Ara h 1 (número de acceso 3s7i del Protein Data Bank). Las vicilinas son una gran familia de proteínas de reserva de las semillas que contienen muchos alérgenos importantes de las legumbres, los frutos secos y las semillas. La imagen fue creada por Christian Radauer y Heimo Breiteneder, Department of Pathophysiology and Allergy Research, Medical University of Vienna, Austria.

Abreviaturas

AA
Ácido araquidónico

AAI
Aminoácidos indispensables

AAM
Alergias alimentarias múltiples

AAP
American Association of Pediatrics

ACCD
1-aminociclopropano-1-ácido carboxílico desaminasa

ADA
Americans with Disabilities Act

ADAPE
Anafilaxia dependiente de alimentos provocada por el ejercicio

ADCCP
Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo

ADR
Aportes dietéticos recomendados

AFP
Proteína anticongelante

AGA
Anticuerpos antigliadina

AGE
Ácido graso esencial

AINE
Antiinflamatorios no esteroideos

AK
Ácido kaínico

AL
Ácido linoleico

ALDH
Aldehído deshidrogenasa

ALSPAC
Avon Longitudinal Study of Parents and Children

ALV
Alergia a la leche de vaca

AMP
Proteína principal de la almendra

ANDG
Ácido nordihidroguaiarético

APM
Alto peso molecular

ARPCC
Análisis de riesgos y puntos críticos de control

ASCA
Anti-*Saccharomyces cerevisiae*

ATA
Aleucia tóxica alimentaria

AZA
Azaspirácidos

BCR
Receptor de linfocitos B

BHA
Butilhidroxianisol

BHT
Butilhidroxitolueno

BLG
β-lactoglobulina

BPB
Bifenilos polibromados

BPC
Bifenilos policlorados

BPM
Bajo peso molecular

BPRS
Brief Psychiatric Rating Scale

BTX
Brevetoxinas

CAR
Campo de alta resolución

CAS

Chemical Abstract Society

CCP
Péptido citrulinado cíclico

CD
Célula dendrítica

CDC
Centers for Disease Control and Prevention

CDEI
Células dendríticas epidérmicas inflamatorias

CDTL
Células dendríticas de tipo Langerhans

CEI
Células epiteliales intestinales

CFA
Factor quimiotáctico de la anafilaxia

CFR
Code of Federal Regulations

CGRP
Péptido relacionado con el gen de la calcitonina

CL
Células de Langerhans

CLA
Antígeno asociado a linfocitos cutáneos

CLSI
Clinical and Laboratory Standards Institute

CMP
Proteína de leche de vaca

CMSP
Células mononucleares de la sangre periférica

COX
Ciclooxigenasa

CPA
Célula presentadora de antígeno

CPH
Complejo principal de histocompatibilidad

CRH
Hormona liberadora de corticotropina

CRP
Proteína C reactiva

CS
Componente secretor

CSPI
Center for Science in the Public Interest

CSR
Recombinación del interruptor de clase

CTX
Ciguatoxinas

DA
Dermatitis atópica

DAO
Diaminoxidasa

DCA
Dermatitis de contacto alérgica

DCCP
Doble ciego, controlado con placebo

DCI
Dermatitis de contacto irritativa

DED
Detección electrodérmica

DFB
Diagnóstico de las funciones bioeléctricas

DHA
Ácido docosahexaenoico

DHCC
Determinantes de hidratos de carbono de reactividad cruzada

DPM
Dosis provocadora mínima

DS
Departamento de salud

DSAA
Dieta sin aditivos alimentarios

DSG
Dieta sin gluten

DTT
Ditiotreitol

DTX
Dinofisistoxinas

EA

Eccema atópico

EAF
Epitelio asociado a folículos

EAV
Electroacupuntura de Voll

ECP
Proteína catiónica eosinófila

EE
Esofagitis eosinófila

EEG
Electroencefalograma

EFSA
European Food Safety Authority

EIA
Inmunoanálisis enzimático

EICH
Enfermedad injerto contra huésped

ELISA
Análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas

EMA
Antiendomisio

EMC
Escherichia coli muertas por calor

EPA
Ácido eicosapentaenoico

EPSPS
Enzima 5-enolpiruvil shikimato-3-fosfato sintetasa

EPX
Proteína X eosinófila

ERAAA
Enfermedad respiratoria agravada por el ácido acetilsalicílico

ERGE
Enfermedad por reflujo gastroesofágico

ERO
Especies reactivas de oxígeno

FAA
Fórmula basada en aminoácido

FAAN
Food Allergy & Anaphylaxis Network

FALCPA
Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act

FAO
Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura

FARME
Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad

FASEB
Federation of American Societies for Experimental Biology

FCM
Factor de células madre

FDA
Food and Drug Administration

FEIA
Inmunoanálisis enzimático con fluorescencia

FEM
Flujo espiratorio máximo

FFQ
Food Frequency Questionnaires

FINM
Flujo inspiratorio nasal máximo

FLV
Fórmula de leche de vaca

FR
Factor reumatoide

FSIS
Food Safety Inspection Service

GALT
Tejido linfoide asociado al intestino

GAV
Grabación de cinta de audio activada por voz

GEE
Gastroenteritis eosinófila

GH
Hormona de crecimiento

GHRH
Hormona liberadora de hormona de crecimiento

GI
Gastrointestinal

GINI

German Infant Nutritional Interventional

GIS
GI superior

GMS
Glutamato monosódico

GOX
Glifosato oxidorreductasa

GrA
Granzimas A

GRAS
Generalmente reconocido como seguro

GrB
Granzimas B

GRS
Generalmente considerado como seguro

GSH
Glutatión

HAQ
Health Assessment Questionnaire

HBGF
Factores de crecimiento ligados a heparina

HCN
Ácido cianhídrico

HG
Huevo de gallina

HLA
Antígeno leucocitario humano

HMS
Hipermutación somática

HNL
Lipocalina neutrófila humana

HPLC
Cromatografía líquida de alta resolución

HPP
Proteína vegetal hidrolizada

HR
Hipersensibilidad retardada

HRF
Factores liberadores de histamina

HRP
Peroxidasa del rábano picante

HSP
Proteína de soja hidrolizada

HVP
Proteína vegetal hidrolizada

IA
Ingestión adecuada

IAI
Intolerancia ambiental idiopática

IAM
Intoxicación amnésica por marisco

IAZ
Intoxicación por azaspirácidos del marisco

IDM
Intoxicación diarreica por mariscos

IDR
Ingestas dietéticas de referencia

IFL
Inmunocromatografía de flujo lateral

IFN-γ
Interferón γ

IgA
Inmunoglobulina A

IgAs
IgA secretora

IgE
Inmunoglobulina E

IgG
Inmunoglobulina G

IgM
Inmunoglobulina M

IgMs
IgM secretora

IL
Interleucina

IMC
Índice de masa corporal

IMHAA

Intervenciones de medicina herbal antiasma

IMT
Ingesta máxima tolerable

INTM
Intoxicación neurotóxica por mariscos

IPM
Intoxicación paralítica por mariscos

IPP
Inhibición de la proteína fosfatasa

ISAC
Inmunoanálisis de fase sólida basada en micromatrices

ISB
Azul de isosulfán

ISU
Unidades ISAC

ITAM
Motivo de activación del inmunorreceptor basado en tirosina

ITE
Inmunoterapia específica

ITIM
Motivo de inhibición del inmunorreceptor basado en tirosina

ITSC
Inmunoterapia subcutánea

ITSL
Inmunoterapia sublingual

IUIS
International Union of Immunological Societies

IVRB
Infecciones de las vías respiratorias bajas

JECFA
Expert Committee on Food Additives

KGF
Factor de crecimiento de queratinocitos

KLH
Hemocianina de la lapa californiana

kU/l
Kilounidad por litro, donde 1 U = 2,4 ng de IgE

kU_A/l
Kilounidad de IgE específica de alérgeno por litro

LB
Leucemia basófila

LBA
Lavado broncoalveolar

LGG
Lactobacillus rhamnosus GG

LGS
Líquido gástrico simulado

LHB
Liberación de histamina de los basófilos

LHG
Lisozima de huevo de gallina

LIS
Líquido intestinal simulado

LLP
Linfocitos LP

LMC
Listeria monocytogenes muertas por calor

LMMC
Listeria monocytogenes muertas por calor

LOX
Lipooxigenasa

LP
Lámina propia

LPS
Lipopolisacárido

LSD
Dietilamida del ácido lisérgico

LT
Leucotrienos

LTC
Linfocito T citotóxico

LTP
Proteína de transferencia de lípidos

LTSP
Linfocitos T de la sangre periférica

LV
Leche de vaca

MALDI

Desorción/ionización por láser asistida por matriz

MALT
Tejido linfoide asociado a mucosas

MAO
Monoaminooxidasa

MAPK
Proteína cinasa activada por mitógeno

MAS
Multicenter Allergy Study

MBG
Membrana basal glomerular

MBP
Proteína básica principal

MC
Mastocito

MIP
Proteína inflamatoria de macrófagos 1

MMP
Metaloproteinasa de la matriz

MMPI
Minnesota Multiphasic Personality Inventory

MN
Marrón noruego

MPO
Mieloperoxidasa

MTC
Medicina tradicional china

MTX
Maitotoxinas

MUFA
Ácidos grasos monoinsaturados

NADPH
Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

NASN
National Association of School Nurses

NCHS
National Center for Health Statistics

NDE
Neurotoxina derivada de eosinófilos

NEE
Necesidad estimada de energía

NIAID
National Institute of Allergy and Infectious Diseases

NIOSHA
National Institute for Occupational Safety and Health

NK
Células citolíticas naturales

NLEA
National Labeling and Education Act

NMBEAO
Nivel más bajo de efectos adversos observados

NME
Necesidad media estimada

NOEL
Nivel de efectos no observados

NQS
Nematodo del quiste de la soja

ODN
Oligodesoxinucleótidos

OMS
Organización Mundial de la Salud

OPRA
Occupational Physicians Reporting Activity

OVA
Ovoalbúmina

PA
Presión arterial

PAAC
Prueba de alergoadsorción celular

PAB
Prueba de activación de basófilos

PAE
Provocación con alimentos y ejercicio

PAF
Factor activador de plaquetas

PAO
Provocación alimentaria oral

PAODCCP

Provocación alimentaria oral doble ciega, controlada con placebo

PCI
Prueba cutánea intradérmica

PCS
Pulmón del cultivador de setas

PE
Proctocolitis eosinófila

PFP
Prueba de la función pulmonar

PHA
Fitohemaglutinina

PIE
Prueba intraepidérmica

PIEAF
Prueba intraepidérmica con alimentos frescos

PK
Prausnitz-Küstner

PKC
Proteína cinasa C

PMAP
Patrón molecular asociado a patógenos

PMN
Leucocitos polimorfonucleares

POE
Peroxidasa eosinófila

PP
Placas de Peyer

PPA
Prueba de parche atópico

PPN
Precisión predictiva negativa

PPP
Precisión predictiva positiva

PR
Proteína relacionada con la patogenia

PTX
Pectenotoxinas

PUFA
Ácidos grasos poliinsaturados

PUFACL
Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga

PUVA
Psoraleno + radiación ultravioleta A

RADM
Rango aceptable de distribución de macronutrientes

RAE
Recuento absoluto de eosinófilos

RAST
Prueba de radioalergoadsorción

RBA
Análisis de unión al receptor

RBE
Regulador bioenergético

RBI
Respuesta bronquial inespecífica

RGE
Reflujo gastroesofágico

RIA
Radioinmunoanálisis

RVS
Respuesta vascular secuencial

SAB
Síndrome de alergia bucal

SAP
Síndrome de alimentos-polen

SCCP
Simple ciego, controlado con placebo

SDRVR
Síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias

SECPPA
Síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias

SFAP
School Food Allergy Program

SIE
Secuencias inmunoestimuladoras

SNC
Sistema nervioso central

SPECT

Tomografía computarizada por emisión de fotón único

SPR
Sarampión-parotiditis-rubéola

SQM
Sensibilidad química múltiple

SRC
Síndrome del restaurante chino

STX
Saxitoxinas

SVA
Soporte vital avanzado

TCR
Receptor de linfocitos T

TES
Técnico en emergencias sanitarias

TGAE
Trastornos gastrointestinales asociados a eosinófilos

TLP
Proteína de tipo taumatina

TLR
Receptor de tipo *toll*

TNF
Factor de necrosis tumoral

TO
Tolerancia oral

TPA
Tetradecanoilforbol-13-acetato

TPP
Linfocitos T derivados de las PP

TSA
Transportation Security Administration

tTG
Transglutaminasa tisular

TTX
Tetrodotoxina

UC
Urticaria colinérgica

UIC
Urticaria idiopática crónica

UICA
Urticaria idiopática crónica/angioedema

UPRPA
Urticaria por presión retardada provocada por alimentos

USDA
United States Department of Agriculture

VEA
Vénulas endoteliales altas

VIP
Péptido intestinal vasoactivo

VMP
Virus del mosaico del pepino

VPN
Valor predictivo negativo

VPP
Valor predictivo positivo

VSG
Velocidad de sedimentación globular

YTX
Yesotoxina

PARTE 1
Reacciones adversas a antígenos alimentarios: ciencia básica

1: Sistema inmunitario de la mucosa
2: Bases inmunológicas de las reacciones mediadas por IgE
3: Bases inmunológicas de las reacciones no mediadas por IgE
4: Alergias alimentarias: características moleculares e inmunológicas
5: Biotecnología e ingeniería genética
6: Umbrales de reactividad a los alérgenos alimentarios
7: Tolerancia inmunológica
8: Métodos diagnósticos *in vitro* en la evaluación de la hipersensibilidad alimentaria

Sistema inmunitario de la mucosa

Shradha Agarwal

Lloyd Mayer *Division of Clinical Immunology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA*

Conceptos clave

- El tubo digestivo es el mayor órgano linfoide del organismo. El sistema inmunitario de la mucosa es único por su capacidad para suprimir las respuestas contra la microflora comensal y los antígenos de la dieta.
- El sistema inmunitario de la mucosa se caracteriza por poblaciones únicas de células (linfocitos intraepiteliales, linfocitos de la lámina propia) y células presentadoras de antígeno (células epiteliales, macrófagos tolerantes y células dendríticas) que contribuyen al estado general de no respuesta.
- Numerosas barreras químicas (pH extremos, proteasas, ácidos biliares) y físicas (uniones estrechas, membranas epiteliales, mucosidad, factores trébol) impiden el acceso de los antígenos al sistema inmunitario de la mucosa subyacente (exclusión no inmunitaria).
- La IgA secretora actúa como una barrera protectora contra la infección, al impedir la unión de bacterias y virus al epitelio subyacente (exclusión inmunitaria).

- La tolerancia oral es la falta de respuesta activa a un antígeno administrado por vía oral. Los factores que afectan a la inducción de la tolerancia oral a los antígenos comprenden la edad y la genética del huésped; la naturaleza, la forma y la dosis del antígeno, y el estado de la barrera de la mucosa.

Introducción

Se considera que una respuesta alérgica es una respuesta inmunitaria sistémica aberrante, equivocada, frente a un antígeno de otra forma inofensivo. Así, podría pensarse que una respuesta alérgica a un antígeno alimentario es una respuesta inmunitaria anormal de la mucosa. La magnitud de esta reacción se multiplica varias veces cuando se observa en el contexto de las respuestas inmunitarias normales de la mucosa, es decir, las respuestas que se han suprimido o están reguladas negativamente. El punto de vista actual sobre la inmunidad de la mucosa es que es la antítesis de una respuesta inmunitaria sistémica típica. En el entorno relativamente libre de antígenos del sistema inmunitario sistémico, las proteínas extrañas, los hidratos de carbono e incluso los lípidos se ven como patógenos potenciales. Una reacción coordinada pretende descifrar y localizar al invasor extraño y después eliminarlo del huésped. El micro- y el macroentorno del aparato digestivo son bastante diferentes, debido a la exposición continua a las bacterias comensales de la boca, el estómago y el colon, y a componentes de la dieta (proteínas, hidratos de carbono y lípidos) que, si se inyectaran por vía subcutánea, seguramente provocarían una respuesta sistémica. El complejo de la barrera de la mucosa consta de la mucosa, células epiteliales, uniones estrechas y la lámina propia (LP), que contiene las placas de Peyer (PP), linfocitos, macrófagos presentadores de antígeno, células dendríticas (CD) y linfocitos T, con receptores para la presentación de antígenos mediada por el complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de las clases I y II. Se han establecido rutas en la mucosa para que puedan tolerarse estos antígenos/microorganismos no nocivos [1,2]. De hecho, se cree que la incapacidad para tolerar los microbios comensales y los antígenos de los alimentos es el núcleo de diversos trastornos intestinales (p. ej., la celiaquía y el gluten [3,4], la enfermedad inflamatoria intestinal y los microbios comensales normales [5-7]). Las células se encuentran cerca de un lumen repleto de enzimas digestivas que se caracteriza por un pH extremo. Si no se mantiene esta barrera pueden producirse alergias alimentarias. Por ejemplo, los estudios en modelos murinos han demostrado que la administración conjunta de antiácidos hace que se rompa la tolerancia oral, lo que implica que la acidez desempeña una función en la prevención de las alergias y la promoción de la tolerancia [8,9]. Por lo tanto, tiene sentido que un defecto de la inmunidad de la mucosa pueda predisponer a una persona a la alergia alimentaria. En este capítulo se establecerán las bases para comprender la inmunidad de la mucosa. Los capítulos siguientes se centrarán en la patología específica que se observa cuando se alteran las rutas inmunorreguladoras normales que participan en este sistema.

Asociación de la inmunidad de la mucosa a la supresión: fenómenos de inflamación controlada y tolerancia oral

Como se ha mencionado en la introducción, la característica distintiva de la inmunidad de la mucosa es la supresión. Dos fenómenos relacionados simbolizan este estado: la inflamación controlada/fisiológica y la tolerancia oral. Los mecanismos que rigen estos fenómenos no se conocen bien, y todavía se están investigando los factores que dirigen la inmunorregulación de la mucosa. Es evidente que los sistemas que participan son complejos y que las normas que regulan la inmunidad sistémica con frecuencia no se aplican en la mucosa. La compartimentación única, los tipos de células y las rutas del transporte de los antígenos se unen para producir el estado de inmunosupresión.

Inflamación controlada/fisiológica

En la anatomía del sistema inmunitario de la mucosa destacan sus características únicas (fig. 1.1). Hay una sola capa de epitelio cilíndrico que separa un lumen repleto de antígenos de la dieta, bacterianos y víricos del entorno rico en linfocitos del estroma del tejido conjuntivo laxo subyacente, que se denomina la lámina propia. La tinción histoquímica de esta región revela una abundancia de plasmocitos, linfocitos T, linfocitos B, macrófagos y CD [2,10-12]. La diferencia entre los ganglios linfáticos periféricos y la LP es que esta no tiene una organización clara y prácticamente todas sus células son células de memoria activadas. Mientras las células permanecen activadas, no causan destrucción del tejido o inflamación grave. Parece que alcanzan una fase de activación, pero nunca llegan más allá de esta etapa. Este fenómeno se ha denominado inflamación controlada/fisiológica. Los antígenos impulsan la entrada de las células en la LP y su activación. Los ratones libres de gérmenes tienen pocas células en su LP. Sin embargo, unas horas o días después de la colonización con microflora intestinal normal (no patógena), se produce una afluencia masiva de células [13-16]. A pesar de la persistencia de una unidad antigénica (bacterias luminales), las células no se convierten en linfocitos y macrófagos agresivos, que producen inflamación. Curiosamente, muchos grupos han observado que las células activadas en el sistema inmunitario sistémico tienden a migrar al intestino. Se ha postulado que esto se produce debido a la probabilidad de reexposición a un antígeno específico en una mucosa, en lugar de en un sitio sistémico. Los linfocitos T y B activados expresan la integrina $\alpha_4\beta_7$ de la mucosa que reconoce su ligando, MadCAM [13-20], en las vénulas endoteliales altas (VEA) de la LP. Salen de las vénulas en el estroma y permanecen activados en el tejido. Las bacterias o sus

productos desempeñan una función en este estado de persistente activación. Los ratones transgénicos para ovoalbúmina-receptor de linfocitos T (OVA-TCR) convencional tienen linfocitos T activados en la LP, incluso en ausencia del antígeno (OVA), mientras que los ratones transgénicos OVA-TCR cruzados sobre un fondo de deficiencia de RAG-2 no tienen linfocitos T activados en la LP [21]. En el primer caso, los TCR endógenos pueden reorganizarse o asociarse a receptores TCR transgénicos y generar receptores que reconocen las bacterias luminales. Esto indica que la unidad para reconocer bacterias es bastante sólida. En el último caso, el único TCR que se expresa es el que reconoce OVA, e incluso en presencia de bacterias no se produce activación. Si se administra OVA por vía oral a estos ratones, aparecen linfocitos T activados en la LP. Así, la unidad antigénica es claramente el mediador principal. Que no se produzca una patología a pesar del estado activado de los linfocitos es la consecuencia de los mecanismos supresores que están actuando. Actualmente se está investigando si en estos procesos participan células reguladoras, citocinas u otros sistemas, aún sin definir, que se están estudiando. También puede reflejar una combinación de eventos. Es bien conocido que los linfocitos de la LP (LLP) responden mal cuando se activan a través del TCR [22,23]. No pueden proliferar, aunque todavía producen citocinas. Este fenómeno también puede contribuir a la inflamación controlada (es decir, las poblaciones celulares no pueden expandirse, pero las células puede activarse). En los ratones transgénicos OVA-TCR que se han mencionado anteriormente, la alimentación con OVA produce afluencia de células. Sin embargo, no se observa inflamación incluso cuando el antígeno se expresa en el epitelio superpuesto [24]. Los linfocitos T citolíticos convencionales (restringidos a la clase I) no se identifican fácilmente en la mucosa, y los macrófagos responden poco a los productos bacterianos, como los lipopolisacáridos (LPS), porque regulan negativamente un componente crítico del receptor de LPS, CD14, que se asocia al receptor de tipo *toll*-4 (TLR-4) y a MD2 [25]. Los estudios que analizan los mecanismos celulares que regulan el reclutamiento de células mononucleares en la mucosa intestinal inflamada y no inflamada demuestran que los macrófagos intestinales expresan receptores de quimiocinas, pero no migran a través de los ligandos. Por el contrario, los monocitos de sangre autóloga que expresan los mismos receptores migran a través de los ligandos y las quimiocinas derivadas de la matriz extracelular de la LP [26]. Estos hallazgos implican que los monocitos son necesarios para mantener la población de macrófagos en la mucosa no inflamada y son el origen de los macrófagos en la mucosa inflamada. Todas estas observaciones apoyan la existencia de mecanismos de control que regulan estrechamente la respuesta inmunitaria de la mucosa.

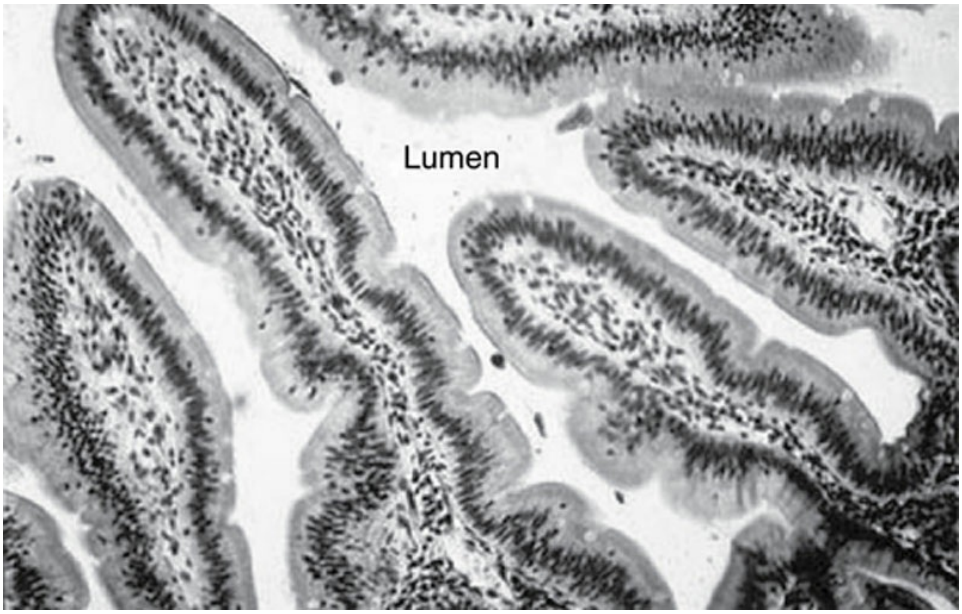


FIGURA 1.1 Tinción con hematoxilina-eosina de una sección normal del intestino delgado (× 20). Se muestran las vellosidades recubiertas con epitelio de absorción normal. El estroma de tejido conjuntivo laxo (lámina propia) está lleno de linfocitos, macrófagos y células dendríticas. Este aspecto se ha denominado inflamación controlada o fisiológica.

Claramente, hay situaciones en las que la reacción inflamatoria es intensa, como en las enfermedades infecciosas o la isquemia. Sin embargo, incluso en el contexto de un patógeno invasivo, como *Shigella* o *Salmonella,* la respuesta inflamatoria es limitada, y el estado controlado se recupera rápidamente cuando se restaura la barrera mucosa tras la erradicación del patógeno. Se cree que los mecanismos supresores también son un componente clave de este proceso.

Tolerancia oral

Quizás el fenómeno más reconocido asociado a la inmunidad de la mucosa y que se equipara a la supresión es la tolerancia oral (fig. 1.2) [27-32]. Puede definirse como la falta de respuesta activa específica de antígeno frente a los antígenos administrados por vía oral, que se caracteriza por la secreción de interleucina (IL)-10 y el factor de crecimiento transformante β (TGF-β) por los linfocitos T. Hay muchos factores que desempeñan una función en la inducción de la tolerancia, y puede haber varias formas de tolerancia provocadas por diferentes factores. El concepto de tolerancia oral surgió del reconocimiento de que no solemos generar respuestas inmunitarias a los alimentos que comemos, a pesar de que pueden ser bastante extraños para el huésped. La alteración de la tolerancia oral produce alergias e intolerancias alimentarias, como la celiaquía. Parte de la explicación de esta observación es trivial y se relaciona con las propiedades de la digestión. Estos procesos afectan a grandes macromoléculas y, a través de la proteólisis intensiva y la degradación de los hidratos de carbono y los lípidos, hacen que las sustancias potencialmente inmunógenas se conviertan en no inmunógenas. En el caso de

las proteínas, las enzimas digestivas descomponen los polipéptidos grandes en di- y tripéptidos no inmunógenos, demasiado pequeños para unirse a las moléculas del CPH. Sin embargo, varios grupos han observado que más del 2% de las proteínas de la dieta entran en la vasculatura entérica de drenaje intactas [33]. El 2% no es una cantidad insignificante ya que, por ejemplo, los estadounidenses consumen 40-120 g de proteínas al día en forma de carne de ternera, pollo o pescado.

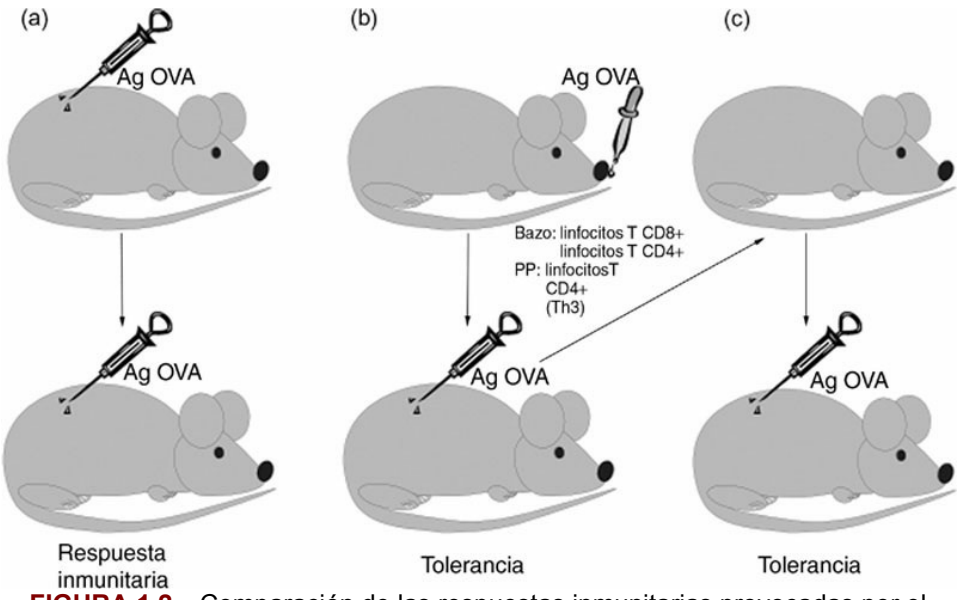


FIGURA 1.2 Comparación de las respuestas inmunitarias provocadas por el cambio de la vía de administración del antígeno proteico soluble ovoalbúmina. (a) Resultado de la inmunización sistémica. Los ratones generan respuestas tanto de linfocitos T como de anticuerpos. (b) Si los ratones se alimentan con OVA inicialmente, la inmunización sistémica no genera respuestas de linfocitos T o B. (c) Cuando los linfocitos T se transfieren de ratones alimentados inicialmente con el antígeno OVA a ratones que no se han alimentado con este antígeno, la inmunización sistémica no puede generar una respuesta de linfocitos T o B. La tolerancia es un proceso activo, ya que puede ser transferida por linfocitos T CD4+ de las PP (Strober, Weiner) o por linfocitos T CD8+ esplénicos (Waksman). Estos últimos hallazgos indican que existen múltiples mecanismos que participan en la inducción de la tolerancia. Adaptado de Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:3–12; quiz 13.

La pregunta clave es: ¿cómo se regula la respuesta a los antígenos que han superado la digestión completa? La respuesta es la tolerancia oral. Sus mecanismos son complejos (cuadro 1.1) y dependen de la edad; la genética; la naturaleza, la forma y la dosis del antígeno, y el estado de la barrera de la mucosa.

Cuadro 1.1 Factores que afectan a la inducción de la tolerancia oral.

Edad de huésped (tolerancia reducida en el recién nacido)
Genética del huésped

Naturaleza del antígeno (proteínas → hidratos de carbono → lípidos)
Forma del antígeno (soluble → particulado)
Dosis del antígeno (dosis baja → linfocitos T reguladores; dosis alta → deleción clonal o anergia)
Estado de la barrera (disminución de la barrera → disminución de la tolerancia)

Varios grupos han observado que es difícil conseguir la tolerancia oral en los recién nacidos [34]. Esto puede estar relacionado con que la barrera es más permeable en el recién nacido y/o con la inmadurez del sistema inmunitario de la mucosa. Limitar la dieta en el recién nacido puede servir para protegerle de una respuesta vigorosa a los antígenos de los alimentos. Sin embargo, varios estudios epidemiológicos han indicado que la introducción tardía puede contribuir a las alergias alimentarias [35,36], aunque estos estudios fueron retrospectivos y difíciles de controlar. Por lo tanto, las últimas directrices sobre la introducción de alimentos sólidos alérgenos se revisaron para que reflejaran que no existen evidencias suficientes que apoyen prolongar el amamantamiento como una estrategia para prevenir las alergias [37]. Por el contrario, quizá la introducción temprana tampoco sea la solución para evitar las alergias alimentarias, porque es posible que la regulación inmunitaria madure en un momento concreto. Curiosamente, en los seres humanos, a pesar de su introducción relativamente temprana (en comparación con otros alimentos), la leche de vaca sigue siendo uno de los alérgenos alimentarios más frecuentes en los niños [38]. En un estudio realizado por Strobel se demostró un aumento del cebado inmunológico en ratones neonatos alimentados con un antígeno en la primera semana de vida, mientras que cuando se esperó 10 días para introducir el antígeno, se desarrolló tolerancia [39].

El siguiente factor implicado en la inducción de la tolerancia es la genética del huésped. Berin et al. analizaron la sensibilización alérgica en ratones TLR4+ y TLR4– de dos orígenes genéticos, C3H y Balb/c, y descubrieron un sesgo de Th2 en los ratones C3H con deficiencia de TLR4 en comparación con los ratones C3H con TLR4 suficiente. Este patrón del sesgo de Th2 no se observó en los ratones con deficiencia de TLR4 de origen Balb/c [40]. Lamont et al. [41] publicaron un informe detallado sobre la inducción de la tolerancia en varias cepas de ratones utilizando el mismo protocolo. En los ratones Balb/c se indujo la tolerancia fácilmente, mientras que en otros no se pudo inducir tolerancia en absoluto. Por otra parte, algunos de los fracasos para inducir la tolerancia fueron específicos del antígeno; con la alimentación oral, un ratón podía volverse tolerante a un antígeno, pero no a otro. Este hallazgo indica que la naturaleza y la forma del antígeno también desempeñan una función importante en la inducción de la tolerancia.

Los antígenos de las proteínas son los más tolerógenos, mientras que los hidratos de carbono y los lípidos son mucho menos eficaces en la inducción de la tolerancia [42]. La forma del antígeno es crítica; por ejemplo, una

proteína que se administra en forma soluble (p. ej., OVA) es bastante tolerógena, mientras que una vez agregada pierde su potencial para inducir la tolerancia. No se han definido del todo los mecanismos en los que se basan estas observaciones, pero parece que reflejan la naturaleza de la célula presentadora de antígeno (CPA) y la forma en que el antígeno se transporta hasta el tejido linfoide de la mucosa subyacente. La insolubilidad o la agregación también pueden impedir que se muestree un antígeno luminal [2]. En este entorno, la exclusión no inmunitaria del antígeno conduciría a la ignorancia, debido a la falta de exposición del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) al antígeno en cuestión. En un estudio en el que se analizaron las características de los alérgenos de la leche que participan en la sensibilización y la provocación de la respuesta alérgica, se demostró que la pasteurización produce la agregación de las proteínas del suero, pero no de la caseína, y que la formación de agregados cambió la ruta de captación de antígenos, alejándolos de los enterocitos de absorción de las PP. Como consecuencia, la β-lactoglobulina pasteurizada hace que aumente la IgE, así como las respuestas de las citocinas de Th2 en la etapa inicial de sensibilización, y solo las proteínas solubles de la leche desencadenaron la anafilaxia en ratones, ya que la captación transepitelial a través del epitelio del intestino delgado no se vio afectada [43].

Por último, la sensibilización previa a un antígeno a través de rutas extraintestinales afecta al desarrollo de una respuesta de hipersensibilidad. Por ejemplo, se ha demostrado la sensibilización a la proteína del cacahuete aplicando sustancias tópicas que contienen aceite de cacahuete en la piel inflamada en los niños [44]. El grupo de Hsieh obtuvo resultados similares en ratones sensibilizados de forma epidérmica a la proteína del huevo, la ovoalbúmina [45].

La dosis del antígeno que se administra durante un período significativo al principio de la vida también es fundamental para la forma de la tolerancia oral que se genera. Además, la exposición frecuente o continua a dosis relativamente bajas generalmente produce una inducción potente de la tolerancia oral. En modelos murinos, la exposición a altas dosis de un antígeno al principio de la vida puede producir anergia de los linfocitos, mientras que parece que los antígenos en bajas dosis activan los linfocitos T reguladores/supresores [38,46,47], tanto de los linajes CD4 como CD8. Los linfocitos Th3 fueron las primeras células reguladoras/supresoras que se describieron en la tolerancia oral [47-49]. Parece que estas células se activan en las PP y secretan TGF-β. Esta citocina desempeña una función doble en la inmunidad de la mucosa: es un potente supresor de las respuestas de los linfocitos T y B, a la vez que fomenta la producción de IgA (es el factor interruptor de la IgA) [34,50-52]. En una investigación sobre la respuesta inmunitaria adaptativa a la subunidad B de la toxina del cólera y el lipopéptido-2 activador de los macrófagos en modelos de ratones que carecían del TGF-βR en los linfocitos B (TGFβRII-B), se demostró la presencia de cantidades indetectables de células secretoras de IgA específica de

antígeno, IgA sérica e IgA secretora (IgAs) [53]. Estos resultados demuestran la función fundamental del TGF-βR en la estimulación dirigida por antígeno de las respuestas de la IgAs *in vivo.* La producción de TGF-β por los linfocitos Th3 provocada por la administración de dosis bajas del antígeno ayuda a explicar un fenómeno asociado a la tolerancia oral, la supresión del espectador. Como se ha mencionado anteriormente, la tolerancia oral es específica de antígeno pero, si se administra a la vez un segundo antígeno sistémicamente con el tolerógeno, también se suprimen las respuestas de los linfocitos T y B a ese antígeno. La participación de otros linfocitos T reguladores en la tolerancia oral está peor definida. Los linfocitos Tr1 producen IL-10 y parece que participan en la supresión de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) y en la colitis en modelos de ratones, pero su activación durante la administración oral de antígenos no está tan clara [54-56]. Frossard et al. demostraron un aumento de las células que producen IL-10 inducida por antígeno en las PP de ratones tolerantes después de la alimentación con β-lactoglobulina, pero no en ratones anafilácticos, lo que indica que la disminución de la producción de IL-10 en las PP puede apoyar las alergias alimentarias [57]. Existe cierta evidencia de la activación de los linfocitos T reguladores CD4+CD25+ durante los protocolos de inducción de la tolerancia oral, pero todavía se está estudiando cuál es su función en el proceso [58-61]. Los experimentos en ratones transgénicos que expresan TCR para OVA han demostrado un aumento del número de linfocitos T CD4+CD25+ que expresan el antígeno citotóxico 4 (CTLA-4) de los linfocitos T y las citocinas TGF-β e IL-10 después de la alimentación con OVA. La transferencia adoptiva de linfocitos CD4+CD25+ de ratones alimentados suprimió *in vivo* las respuestas de hipersensibilidad retardada en los ratones receptores [62]. Además, en los estudios de tolerancia realizados en ratones con depleción de los linfocitos T CD25+ junto con neutralización del TGF-β, no se pudo inducir tolerancia oral con dosis altas y bajas orales de OVA, lo que indica que los linfocitos T CD4+CD25+ y el TGF-β participan juntos en la inducción de la tolerancia oral, en parte a través de la regulación de la expansión de linfocitos T CD4+ específicos de antígeno [63]. Se ha demostrado que los linfocitos T reguladores (Treg) CD4+CD25+ expresan marcadores como el receptor de TNF inducido por glucocorticoides y el factor de transcripción FoxP3, cuya deficiencia genética produce un síndrome autoinmunitario e inflamatorio [64,65]. Por último, los primeros estudios indicaban que los linfocitos T CD8+ específicos de antígeno participaban en la inducción de la tolerancia, ya que la transferencia de linfocitos T CD8+ esplénicos después de la alimentación con antígenos proteicos podía transferir el estado de tolerancia a ratones no expuestos previamente [66-69]. Como en las diversas formas de tolerancia descritas, es probable que los distintos linfocitos T reguladores definidos puedan actuar solos en función de la naturaleza del tolerógeno, o juntos para orquestar la supresión asociada a la tolerancia oral y, más globalmente, a la inmunidad de la mucosa.

Como se ha mencionado, dosis más altas del antígeno producen una

respuesta diferente, ya sea inducción de anergia o deleción clonal. La anergia puede producirse a través del enlace del receptor de linfocitos T en ausencia de señales coestimuladoras proporcionadas por la IL-2 o por las interacciones entre los receptores de los linfocitos T (CD28) y los contrarreceptores en las CPA (CD80 y CD86) [70]. La deleción clonal que se produce a través de la apoptosis mediada por FAS [71] puede ser un mecanismo frecuente, dada la enorme carga de antígeno en el aparato digestivo.

El último factor que afecta a la inducción de la tolerancia es el estado de la barrera. Varios estados de disfunción de la barrera se han asociado a inflamación intensa y falta de tolerancia. En modelos murinos, la permeabilidad de la barrera se ve afectada por la exposición a microbios patógenos (como virus), alcohol y fármacos antiinflamatorios no esteroideos, que pueden producir cambios en la expresión génica y la fosforilación de las proteínas de la unión estrecha, como las ocludinas, las claudinas y la JAM-ZO1, que se han asociado a cambios de los mastocitos intestinales y la sensibilización alérgica [72,73]. Se ha demostrado un aumento de la permeabilidad de todo el intestino en modelos animales de la anafilaxia por la interrupción de las uniones estrechas, donde los antígenos pueden pasar a través de espacios paracelulares [74-76]. Más recientemente, las mutaciones en el gen que codifica la filagrina se han relacionado con la disfunción de la barrera en pacientes con dermatitis atópica, que se ha asociado al aumento de la prevalencia de la alergia alimentaria. Del mismo modo, se han demostrado defectos de la barrera asociados a la disminución de la expresión de la filagrina en pacientes con esofagitis eosinófila [77]. Se ha especulado que la alteración de la barrera conduce a rutas alteradas de la captación de antígenos y al fracaso del muestreo convencional de la mucosa y de las rutas reguladoras. Por ejemplo, el tratamiento de ratones con el interferón γ (IFN-γ) puede alterar las uniones estrechas interepiteliales, lo que permite el acceso paracelular de los antígenos alimentarios. Estos ratones no desarrollan tolerancia alimentaria a la OVA [78,79]. Sin embargo, como el IFN-γ influye en muchos tipos diferentes de células, la alteración de la barrera de la mucosa puede ser solo uno de los distintos defectos provocados por este tratamiento.

¿Estos fenómenos se relacionan con la alergia alimentaria? No hay una respuesta clara todavía, aunque se están realizando estudios clínicos de técnicas, tanto específicas de alérgeno como inespecíficas, para inducir tolerancia en pacientes con alergia alimentaria [80-83]. Aunque estos estudios son intervencionistas y es posible que no puedan proporcionar información sobre los mecanismos que participan en la tolerancia de la mucosa que se produce de forma natural, son útiles para determinar los métodos de tratamiento con éxito para los pacientes con alergia alimentaria.

Tipos de respuestas de los anticuerpos en el tejido linfoide asociado al intestino

La IgE es, en gran medida, el anticuerpo responsable de la alergia alimentaria. En los individuos predispuestos genéticamente se establece un entorno que favorece la producción de IgE en respuesta a un alérgeno. Se han descrito respuestas de los linfocitos T que promueven un cambio de clase de los linfocitos B a IgE (es decir, linfocitos Th2 que secretan IL-4). Por lo tanto, la siguiente pregunta es si existe un entorno de este tipo en el tejido linfoide asociado al intestino (GALT) y qué tipos de respuestas de anticuerpos predominan en este sistema.

Los anticuerpos proporcionan la primera línea de protección en la superficie de la mucosa, y la IgA es el isotipo de anticuerpo más abundante en las secreciones mucosas. De hecho, dada la superficie del tubo digestivo (el tamaño de una pista de tenis), la densidad celular y la cantidad abrumadora de plasmocitos en el GALT, la cantidad de IgA producida por el sistema inmunitario de la mucosa es muy superior a la de cualquier otro anticuerpo del organismo. La IgA se divide en dos subclases, IgA1 e IgA2, y la IgA2 es la forma predominante en la superficie de las mucosas. La producción de una IgAs de un isotipo de anticuerpo único fue la primera diferencia que se observó entre la inmunidad sistémica y de la mucosa. La IgAs es una forma dimérica de IgA que se produce en la LP y se transporta a la luz intestinal a través del epitelio intestinal por una ruta especializada (fig. 1.3; v. figs. 1.1 y 1.2) [84]. La IgAs es única por su naturaleza antiinflamatoria. No se une a los componentes del complemento clásicos, sino a antígenos luminales, evitando su adhesión al epitelio o fomentando la aglutinación y la eliminación posterior del antígeno en la capa de moco que recubre el epitelio. Estos dos últimos eventos reflejan «exclusión inmunitaria», en oposición a los mecanismos de exclusión inespecíficos que se han mencionado anteriormente (el epitelio, la barrera de la mucosa, la digestión proteolítica, etc.). La IgAs tiene otra característica única: su capacidad para unirse a una glucoproteína derivada de las células epiteliales que se denomina componente secretor (CS), el receptor de la Ig polimérica (pIgR) [85-88]. El CS tiene dos funciones: promueve la transcitosis de la IgAs desde la LP hacia la luz intestinal a través del epitelio y, una vez en la luz, protege a los anticuerpos contra la degradación proteolítica. Esta función es muy importante, porque las enzimas que se utilizan para la digestión de las proteínas son igual de eficaces en la degradación de las moléculas de anticuerpos. Por ejemplo, la pepsina y la papaína del estómago digieren la IgG en los fragmentos $F(ab')_2$ y Fab. Una protección adicional contra la tripsina y la quimotripsina en la luz permite que las IgAs existan en un entorno bastante hostil.

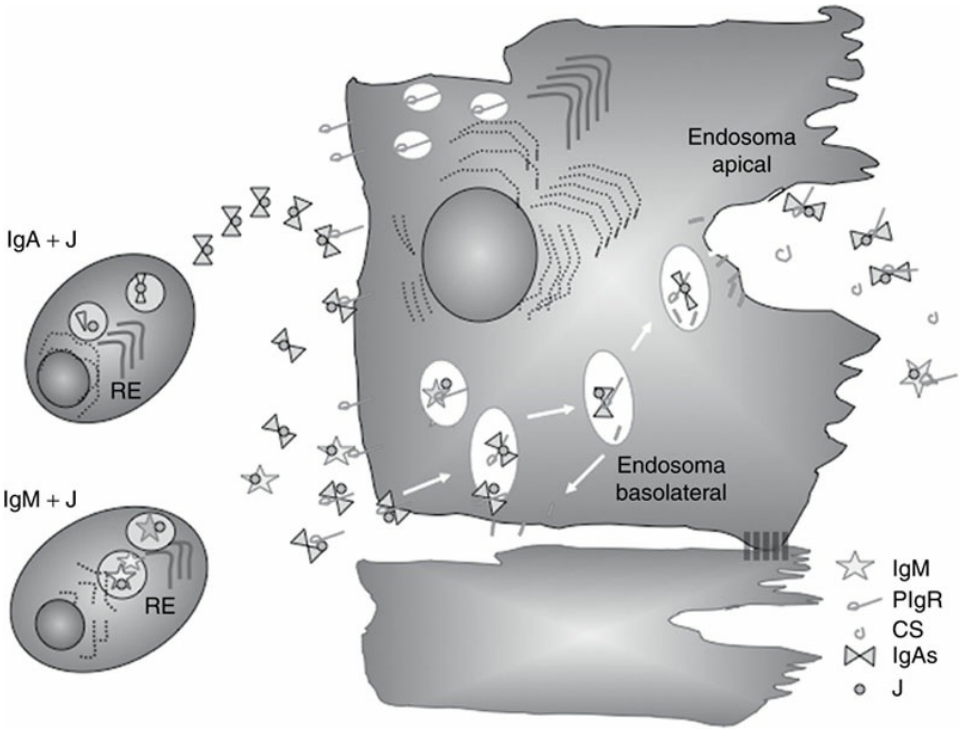


FIGURA 1.3 Representación del transporte de la IgA secretora (IgAs) y la IgMs. Los plasmocitos producen IgA o IgM monoméricas que se polimerizan después de unirse a la cadena J. Las inmunoglobulinas poliméricas se secretan en la lámina propia y son captadas por el receptor de Ig polimérica (pIgR) o por el componente secretor (CS) producido por las células epiteliales intestinales y que se expresa en la superficie basolateral. La IgAs o la IgMs ligadas se internalizan y se transcitosan en vesículas a través del epitelio, y se liberan con el CS en la luz intestinal. El CS protege a la IgAs de la degradación una vez que está en la luz.

La IgM es otro anticuerpo capaz de unirse al CS (pIgR). Como la IgA, la IgM utiliza la cadena J producida por los plasmocitos para formar polímeros (en el caso de la IgM, un pentámero). El CS se une a las porciones Fc del anticuerpo formadas por la polimerización. La capacidad de la IgM para unirse al CS puede ser importante en los pacientes con deficiencia de IgA. Aunque no se ha demostrado directamente, la IgM secretora (IgMs) puede compensar la ausencia de IgA en la luz intestinal.

¿Qué pasa con otros isotipos de las Ig? Durante años, el enfoque en la inmunidad de la mucosa fue la IgAs. Se estimó que más del 95% de los anticuerpos que se producen en las superficies mucosas eran IgA. Los informes iniciales ignoraron el hecho de que la IgG no solo estaba presente en la LP, sino también en las secreciones [89,90]. Estas últimas observaciones se atribuyeron a la filtración a través de la barrera de la IgG del plasma. Sin embargo, últimamente, la atención se ha centrado en la función potencial del receptor Fc neonatal, FcR_n, que podría servir como un transportador bidireccional de IgG [91,92]. El FcR_n es una molécula del CPH de clase I que actúa para proteger la IgG y la albúmina del catabolismo, media el transporte de la IgG a través de las células epiteliales y participa en la presentación de antígenos por las CPA profesionales. El FcR_n se expresa desde el principio, posiblemente como un mecanismo para el transporte de IgG de la madre al

feto y al recién nacido para la inmunidad pasiva [93-95]. Se pensó que su expresión se regula descendentemente después del destete, pero los estudios indican que puede seguir expresándose en el pulmón, el riñón y, posiblemente, el epitelio intestinal en los adultos. En estudios recientes se ha explorado la posibilidad de utilizar estas propiedades únicas del FcR_n en el desarrollo de tratamientos basados en anticuerpos para las enfermedades autoinmunitariass [96-98].

Entonces queda la IgE. Debido a las pequeñas cantidades presentes en el suero, ha sido aún más difícil detectar la IgE en los tejidos o las secreciones mucosas. Los mastocitos de la mucosa se han descrito bien en el tejido intestinal. El receptor de Fc de la IgE, FcεRI, está presente, y se ha observado desgranulación de los mastocitos (aunque no relacionada necesariamente con la IgE). El FcεRI no se expresa por el epitelio intestinal, por lo que es poco probable que esta molécula tenga una función de transporte. Sin embargo, el CD23 (FcεRII) se ha descrito en las células epiteliales del intestino, y un modelo ha indicado que puede desempeñar una función en la captación de antígenos facilitada y en la desgranulación consiguiente de los mastocitos [99-101]. En este entorno, la desgranulación se asocia a la pérdida de líquidos y electrólitos en el lado luminal del epitelio, un evento claramente asociado a una reacción alérgica en el pulmón y el intestino.

Así, el concepto inicial de que la IgA es el principio y el final de todo en el intestino puede ser parcial, y hay que estudiar más las funciones de otros isotipos en la salud y en los procesos patológicos.

Anatomía del tejido linfoide asociado al intestino: patrones de transporte de antígenos

Probablemente, la última pieza del rompecabezas es la más crítica para la regulación de las respuestas inmunitarias de la mucosa: las células que participan en la captación y la presentación de antígenos (fig. 1.4). Como se ha mencionado anteriormente, los antígenos se tratan de manera muy diferente en el tubo digestivo que en el sistema inmunitario sistémico. Hay que superar obstáculos adicionales. Las enzimas, los detergentes (sales biliares) y el pH extremo pueden alterar la naturaleza del antígeno antes de que entre en contacto con el GALT. Si el antígeno sobrevive a estos ataques, tiene que hacer frente a una barrera mucosa gruesa, una densa membrana epitelial y las uniones estrechas intercelulares. La mucina que producen las células caliciformes y los factores trébol producidos por las células epiteliales crean una barrera viscosa al paso de los antígenos. Sin embargo, a pesar de estos obstáculos, los antígenos encuentran su camino a través del epitelio y provocan la respuesta inmunitaria.

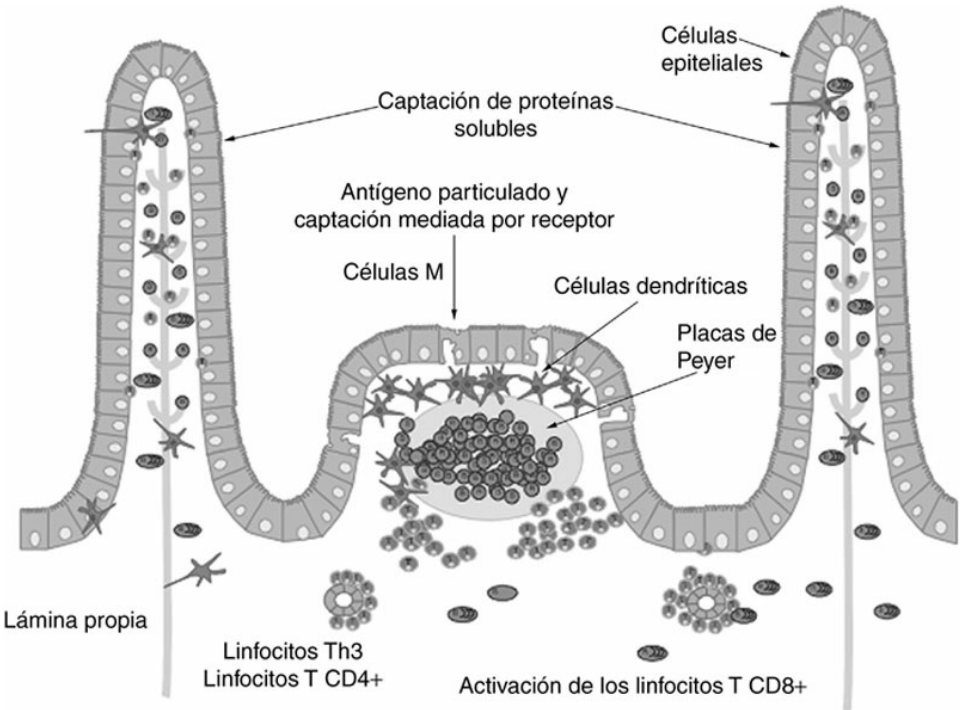


FIGURA 1.4 Sitios de captación de antígenos en el intestino. Los antígenos absorbidos por las células M viajan hasta las placas de Peyer subyacentes, donde los linfocitos T Th3 (que secretan TGF-β) se activan y se produce el cambio del isotipo a IgA (linfocitos B). Esta vía favorece a los antígenos particulados o agregados. Los antígenos absorbidos por las células epiteliales intestinales pueden activar los linfocitos T CD8+, que suprimen las respuestas locales (y posiblemente la tolerancia sistémica). Esta ruta favorece a los antígenos solubles.

Probablemente, la ruta mejor definida del trasporte de antígenos se encuentra en el tubo digestivo, a través del epitelio especializado que recubre el tejido linfoide organizado del GALT, las placas de Peyer (PP). Las PP constan de centros germinales que contienen linfocitos B IgA que expresan IgA. La superficie epitelial especializada que recubre las PP y los folículos linfoides se denomina epitelio asociado a folículos (EAF). En el EAF residen células M especializadas (micropliegues) derivadas de los enterocitos bajo la influencia de las rutas de señalización Notch. Las células M, en contraste con el epitelio de absorción adyacente, tienen pocas microvellosidades, una capa superior de mucina limitada, un citoplasma alargado y fino, y una forma que constituye un bolsillo alrededor de los linfocitos subepiteliales, los macrófagos y las CD. En la descripción inicial de las células M no solo se documentó su estructura única, sino también su capacidad de absorber antígenos de partículas grandes desde la luz hasta el espacio subepitelial [102-105]. Las células M contienen pocos lisosomas, por lo que puede producirse poco o ningún procesamiento de los antígenos [106]. Sobresalen en la luz, empujadas por las PP subyacentes. Esto proporciona un área mayor de contacto con el contenido luminal. La superficie de las células M es especial, porque expresa un número de moléculas similares a la lectina, que ayudan a promover la unión a patógenos específicos [107,108]. Por ejemplo, los poliovirus se unen a la superficie de las células M a través de una serie de interacciones glucoconjugadas [109]. Curiosamente, los antígenos que se unen a las células M y se transportan a las PP subyacentes por lo general provocan una respuesta positiva (IgAs). Las vacunas orales con éxito se unen a las células M y no al epitelio. Por lo tanto, parece que esta parte del GALT es crítica para los aspectos positivos de la inmunidad de la mucosa.

Las células M son un conducto para las PP. Los antígenos transcitosados cruzan las células M y son absorbidos dentro del bolsillo subepitelial por macrófagos y CD, y se transportan a las PP. Una vez en las placas, los linfocitos T que secretan TGF-β promueven el cambio del isotipo linfocito B a IgA [52]. Estas células abandonan las placas y migran a los ganglios linfáticos mesentéricos, y después a otros sitios de la mucosa, donde se someten a la maduración terminal para convertirse en plasmocitos que producen IgA dimérica. En relación con la alergia alimentaria y los mecanismos de tolerancia, Frossard et al. compararon células secretoras de IgA específica de antígeno de las PP de ratones sensibilizados a la β-lactoglobulina que producía anafilaxia y de ratones tolerantes. Observaron que los ratones tolerantes tenían un mayor número de células secretoras de IgA específica de la β-lactoglobulina en las PP, además de títulos fecales más altos de IgA específica de la β-lactoglobulina, en comparación con los ratones anafilácticos. El aumento de la IgAs específica de antígeno está inducido por la producción de IL-10 y TGF-β por los linfocitos T de las PP [110].

Varios grupos han indicado que las células M también participan en la inducción de la tolerancia. Las mismas células que producen TGF-β activadas

en las PP que promueven la conmutación de la IgA también suprimen la producción de IgG e IgM y la proliferación de linfocitos T. Estos son los linfocitos Th3 descritos inicialmente por el grupo de Weiner [46]. Sin embargo, también deben considerarse otras observaciones. En primer lugar, las células M son más limitadas en cuanto a su distribución, de modo que el muestreo del antígeno por estas células puede ser modesto en el contexto de todo el intestino. En segundo lugar, las células M son poco eficaces para absorber proteínas solubles. Como se dijo anteriormente, las proteínas solubles son los mejores tolerógenos. Estos dos factores juntos indican que otros sitios, distintos de las PP, son importantes para la inducción de la tolerancia.

Los estudios han tratado de definir claramente la función de las células M y las PP en la inducción de la tolerancia [111-113]. El trabajo realizado inicialmente por Kerneis et al. documentó la necesidad de las PP para el desarrollo de las células M [114]. La inducción de la diferenciación de las células M depende del contacto directo entre el epitelio y los linfocitos de las PP (linfocitos B). En ausencia de PP, no hay células M. En los animales deficientes en linfocitos B (que no tienen PP) no se han identificado células M [115]. Varios grupos han observado la inducción de la tolerancia en animales manipulados para evaluar la necesidad de células M en este proceso. En la mayoría de los casos, parece que hay una correlación directa entre la presencia de PP y la tolerancia; sin embargo, cada manipulación (LTβ–/–, LTβR–/–, tratamiento intrauterino con la proteína de fusión LTβ-Fc) [116-118] también se asocia a alteraciones de la inmunidad sistémica (p. ej., sin bazo, alteración de los ganglios linfáticos mesentéricos), lo que ensombrece la interpretación de estos datos. Además, en comparación con los ratones con las PP intactas, se descubrió que los ratones sin PP tenían las mismas frecuencias de las CPA en los órganos linfoides secundarios después de la administración oral de un antígeno soluble [113]. Los datos más recientes demuestran que puede producirse tolerancia en ausencia de células M y de PP. Kraus et al. crearon un modelo en ratones de asas del intestino delgado aisladas quirúrgicamente (totalmente vascularizadas y con el drenaje linfático intacto) que contenían o tenían deficiencias de células M y PP. Pudieron generar una tolerancia comparable a la de los péptidos OVA en presencia o ausencia de PP. Estos datos apoyan firmemente el concepto de que otras células, aparte de las células M, participan en la inducción de la tolerancia [111-113].

Las CD desempeñan una función importante en la tolerancia y la inmunidad del intestino. Actúan como CPA, y muestrean directamente el antígeno de la luz a través de proyecciones transepiteliales; ayudan a mantener la integridad del intestino mediante la expresión de proteínas de la unión estrecha; y organizan las respuestas inmunitarias. Las CD migran continuamente dentro de los tejidos linfoides, incluso en ausencia de inflamación, y presentan autoantígenos, probablemente las células apoptóticas que mueren, para mantener la autotolerancia [119]. Las CD

procesan los antígenos internalizados más despacio que los macrófagos, lo que permite la acumulación adecuada, el procesamiento y, posteriormente, la presentación de los antígenos [120]. Se han encontrado dentro de la LP y su presencia depende del receptor de quimiocinas CX3CR1 para formar dendritas transepiteliales, lo que permite el muestreo directo del antígeno en la luz [121,122]. Se están realizando estudios para determinar las quimiocinas responsables de la migración de las CD a la LP. Sin embargo, lo que se ha encontrado es que la CCL25 expresada por las células epiteliales, el ligando de CCR9 y CCR10, puede ser una quimiocina de las CD en el intestino delgado, y la CCL28, el ligando para CCR3 y CCR10, puede ser una quimiocina de las CD en el colon [123-125]. Se descubrió que las CD de la LP absorben la mayoría de las proteínas administradas por vía oral, lo que indica que pueden ser tolerógenas [126]. Mowat, Viney et al. expandieron las CD en la LP mediante el tratamiento de ratones con el ligando Flt-3. El aumento de CD en el intestino se relaciona directamente con una mayor tolerancia [127]. Se cree que el muestreo continuo y la migración por las CD son responsables de la tolerancia de los linfocitos T a los antígenos alimentarios [128]. En varios estudios se han analizado las rutas por las que las CD pueden ser tolerógenas, como su estado de maduración en el momento de la presentación de los antígenos a los linfocitos T; la regulación negativa de las moléculas coestimuladoras CD80 y CD86; la producción de citocinas supresoras IL-10, TGF-β e IFN-α, y la interacción con moléculas coestimuladoras CD200 [122,129,130]. Man et al. analizaron la interferencia CD-linfocitos T en relación con las reacciones alérgicas alimentarias mediadas por IgE, investigando específicamente la apoptosis mediada por linfocitos T de las CD mieloides del bazo y las PP de ratones con alergia a la leche de vaca. En las CD de los ratones con alergia a la leche se observó una disminución de la apoptosis en comparación con las CD de donantes de control no alérgicos. Esto indica que la desregulación de las CD, tanto sistémicas como derivadas del intestino, influye en el desarrollo de la alergia alimentaria y es necesaria para el control de la respuesta inmunitaria [131].

El otro tipo de células que potencialmente participan en el muestreo de antígenos es el epitelio de absorción (células epiteliales intestinales, CEI) basado en su ubicación entre la luz intestinal y una amplia gama de los linfocitos de la mucosa. Aún se está investigando la función exacta de las CEI en las respuestas inmunitarias adaptativa e innata de las mucosas, aunque es probable que el epitelio mantenga la homeostasis regulando la activación de los linfocitos y controlando la inflamación local a través de más de un mecanismo y de productos secretados. Estas células no solo absorben proteínas solubles, sino que también expresan el CPH de las clases I y II, así como moléculas de clase I no clásicas que actúan como elementos de restricción para las poblaciones de linfocitos T locales (fig. 1.5). De hecho, varios grupos han documentado la capacidad de las CEI para actuar como CPA, tanto para los linfocitos T CD4+ como CD8+, reconocer y responder a motivos bacterianos y víricos mediante la expresión del dominio de

oligomerización de unión a nucleótidos y el TLR, y, a su vez, producir citocinas y quimiocinas, que influyen en la respuesta inmunitaria [132-140]. Además, los estudios han demostrado que las células epiteliales intestinales pueden influir en la expansión de los linfocitos T reguladores en el intestino [141]. En los seres humanos, los estudios *in vitro* indican que las CEI normales utilizadas como CPA activan selectivamente los linfocitos T supresores CD8+ [137]. La activación de estas células podría participar en la inflamación controlada y, posiblemente, en la tolerancia oral. Los estudios realizados por Kraus et al. que se han descrito anteriormente (modelo del asa) apoyan firmemente una función de las CEI en la inducción de la tolerancia. Sin embargo, la función de las CEI en la regulación de la inmunidad de la mucosa se demuestra mejor en los estudios de la enfermedad inflamatoria intestinal [142,143]. En experimentos *in vitro* de cocultivos con CEI de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, los enterocitos normales activaron los linfocitos T CD4+ estimulados, en vez de las células supresoras CD8+ [142]. Además, Kraus et al. demostraron que la administración oral de antígenos no produce tolerancia en pacientes con inflamación intestinal, sino que más bien da lugar a la inmunidad activa [144].

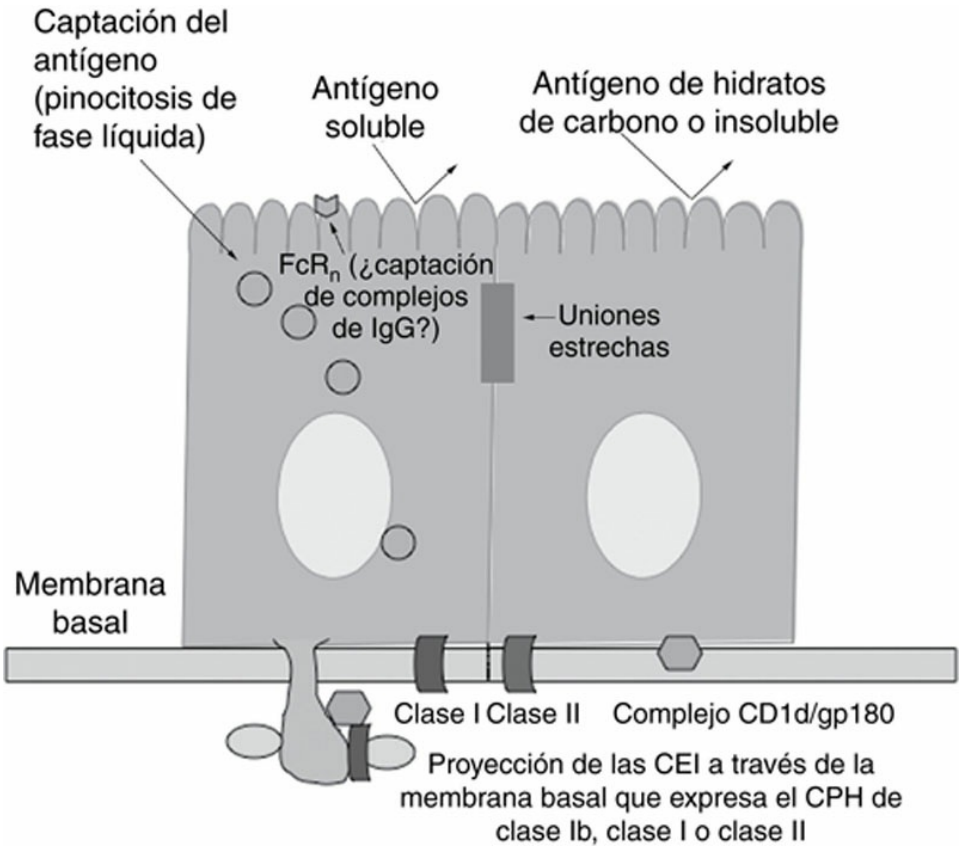


FIGURA 1.5 Captación de antígenos por las células epiteliales intestinales. Las proteínas solubles son absorbidas mediante endocitosis en fase líquida y siguen una ruta transcelular (vía endolisosomal). Los antígenos particulados y de los hidratos de carbono no se absorben o se absorben con una cinética más lenta. El transporte paracelular está bloqueado por la presencia de las uniones estrechas. En el caso de la presentación de antígenos por las células epiteliales intestinales,

una subpoblación de linfocitos T reconoce un complejo de una molécula de clase I no clásica (CD1d) y un ligando de CD8, gp180, en la lámina propia (y posiblemente también en el espacio intraepitelial). La interacción de las CEI con los LLP se produce por los pedicelos extruidos por las CEI en la lámina propia a través de fenestraciones de la membrana basal. Los antígenos también pueden ser absorbidos selectivamente por una serie de receptores de Fc expresados por las CEI (FcγR neonatal para la IgG o CD23 para la IgE). Las consecuencias de esta absorción pueden afectar a la respuesta a los antígenos alimentarios (alergia alimentaria).

Una vez más, ¿cómo encaja esto en el proceso de la alergia alimentaria? ¿El transporte de alérgenos es diferente en los individuos predispuestos? ¿Hay un entorno de Th2 dominante en el GALT de los pacientes con alergia alimentaria? La verdadera clave es cómo se produce la IgE inicial y qué rutas participan en su dominio. Las respuestas a estas preguntas proporcionarán datos importantes sobre la patogenia y tratamiento de la alergia alimentaria.

Bibliografía

1. Kiyono H. Mucosal immune system: close encounter in the uncharted world of immunology. *Ophthalmologica*. 2001;215(Suppl. 1):22–32.
2. Mayer L, Sperber K, Chan L, Child J, Toy L. Oral tolerance to protein antigens. *Allergy*. 2001;56(Suppl. 67):12–15.
3. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med*. 2002;346(3):180–188.
4. Freeman H, Lemoyne M, Pare P. Coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002;16(1):37–49.
5. Farrell RJ, LaMont JT. Microbial factors in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31(1):41–62.
6. Basset C, Holton J. Inflammatory bowel disease: is the intestine a Trojan horse? *Sci Prog*. 2002;85(Pt. 1):33–56.
7. Prantera C, Scribano ML. Crohn's disease: the case for bacteria. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999;31(3):244–246.
8. Untersmayr E, Bakos N, Scholl I, et al. Anti-ulcer drugs promote IgE formation toward dietary antigens in adult patients. *FASEB J*. 2005;19(6):656–658.
9. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1301–1308: quiz 1309-1310.
10. Geboes K. From inflammation to lesion. *Acta Gastroenterol Belg*. 1994;57(5-6):273–284.
11. Sartor RB. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1995;24(3):475–507.
12. Mayer L. Mucosal immunity and gastrointestinal antigen processing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(Suppl):S4–S12.
13. Anderson JC. The response of gut-associated lymphoid tissue in gnotobiotic piglets to the presence of bacterial antigen in the alimentary tract. *J Anat*. 1977;124(3):555–562.
14. Ishikawa K, Satoh Y, Tanaka H, Ono K. Influence of conventionalization on small-intestinal mucosa of germ-free Wistar rats: quantitative light microscopic observations. *Acta Anat (Basel)*. 1986;127(4):296–302.
15. Cebra JJ, Periwal SB, Lee G, Lee F, Shroff KE. Development and maintenance of the gut-associated lymphoid tissue (GALT): the roles of enteric bacteria and viruses. *Dev Immunol*. 1998;6(1-2):13–18.
16. Rothkotter HJ, Ulbrich H, Pabst R. The postnatal development of gut lamina propria lymphocytes: number, proliferation, and T and B cell subsets in conventional and germ-free pigs. *Pediatr Res*. 1991;29(3):237–242.
17. Hamann A, Andrew DP, Jablonski-Westrich D, Holzmann B, Butcher EC. Role of alpha 4-integrins in lymphocyte homing to mucosal

tissues in vivo. *J Immunol*. 1994;152(7):3282–3293.
18. Shyjan AM, Bertagnolli M, Kenney CJ, Briskin MJ. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) demonstrates structural and functional similarities to the alpha 4 beta 7-integrin binding domains of murine MAdCAM-1, but extreme divergence of mucin-like sequences. *J Immunol*. 1996;156(8):2851–2857.
19. De Keyser F, Elewaut D, De Wever N, Bensbaho K, Cuvelier C. The gut associated addressins: lymphocyte homing in the gut. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1996;10(1):25–39.
20. Viney JL, Jones S, Chiu HH, et al. Mucosal addressin cell adhesion molecule-1: a structural and functional analysis demarcates the integrin binding motif. *J Immunol*. 1996;157(6):2488–2497.
21. Saparov A, Kraus LA, Cong Y, et al. Memory/effector T cells in TCR transgenic mice develop via recognition of enteric antigens by a second, endogenous TCR. *Int Immunol*. 1999;11(8):1253–1264.
22. Qiao L, Schurmann G, Betzler M, Meuer SC. Activation and signaling status of human lamina propria T lymphocytes. *Gastroenterology*. 1991;101(6):1529–1536.
23. De Maria R, Fais S, Silvestri M, et al. Continuous in vivo activation and transient hyporesponsiveness to TcR/CD3 triggering of human gut lamina propria lymphocytes. *Eur J Immunol*. 1993;23(12):3104–3108.
24. Vezys V, Olson S, Lefrancois L. Expression of intestine-specific antigen reveals novel pathways of CD8 T cell tolerance induction. *Immunity*. 2000;12(5):505–514.
25. Smith PD, Smythies LE, Mosteller-Barnum M, et al. Intestinal macrophages lack CD14 and CD89 and consequently are down-regulated for LPS- and IgA-mediated activities. *J Immunol*. 2001;167(5):2651–2656.
26. Smythies LE, Maheshwari A, Clements R, et al. Mucosal IL-8 and TGF-beta recruit blood monocytes: evidence for cross-talk between the lamina propria stroma and myeloid cells. *J Leukoc Biol*. 2006;80(3):492–499.
27. Xiao BG, Link H. Mucosal tolerance: a two-edged sword to prevent and treat autoimmune diseases. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997;85(2):119–128.
28. Whitacre CC, Gienapp IE, Meyer A, Cox KL, Javed N. Treatment of autoimmune disease by oral tolerance to autoantigens. *Clin Immunol Immunopathol*. 1996;80(3 Pt. 2):S31–S39.
29. Weiner HL, Mayer LF. Oral tolerance: mechanisms and applications [Introduction]. *Ann NY Acad Sci*. 1996;778:xiii–xiii10.
30. Titus RG, Chiller JM. Orally induced tolerance. Definition at the cellular level. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1981;65(3):323–338.
31. Strober W, Kelsall B, Marth T. Oral tolerance. *J Clin Immunol*. 1998;18(1):1–30.

32. MacDonald TT. T cell immunity to oral allergens. *Curr Opin Immunol*. 1998;10(6):620–627.
33. Webb JrKE. Amino acid and peptide absorption from the gastrointestinal tract. *Fed Proc*. 1986;45(8):2268–2271.
34. Strobel S. Neonatal oral tolerance. *Ann NY Acad Sci*. 1996;778:88–102.
35. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(5):984–991.
36. Fox AT, Sasieni P, du Toit G, Syed H, Lack G. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):417–423.
37. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008;121(1):183–191.
38. Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1344–1350.
39. Strobel S, Ferguson A. Immune responses to fed protein antigens in mice. 3. Systemic tolerance or priming is related to age at which antigen is first encountered. *Pediatr Res*. 1984;18(7):588–594.
40. Berin MC, Zheng Y, Domaradzki M, Li XM, Sampson HA. Role of TLR4 in allergic sensitization to food proteins in mice. *Allergy*. 2006;61(1):64–71.
41. Lamont AG, Mowat AM, Browning MJ, Parrott DM. Genetic control of oral tolerance to ovalbumin in mice. *Immunology*. 1988;63(4):737–739.
42. Garside P, Mowat AM. Mechanisms of oral tolerance. *Crit Rev Immunol*. 1997;17(2):119–137.
43. Roth-Walter F, Berin MC, Arnaboldi P, et al. Pasteurization of milk proteins promotes allergic sensitization by enhancing uptake through Peyer's patches. *Allergy*. 2008;63(7):882–890.
44. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med*. 2003;348(11):977–985.
45. Hsieh KY, Tsai CC, Wu CH, Lin RH. Epicutaneous exposure to protein antigen and food allergy. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(8):1067–1075.
46. Friedman A, Weiner HL. Induction of anergy or active suppression following oral tolerance is determined by antigen dosage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91(14):6688–6692.
47. Hafler DA, Kent SC, Pietrusewicz MJ, Khoury SJ, Weiner HL, Fukaura H. Oral administration of myelin induces antigen-specific TGF-beta 1 secreting T cells in patients with multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci*. 1997;835:120–131.

48. Fukaura H, Kent SC, Pietrusewicz MJ, Khoury SJ, Weiner HL, Hafler DA. Induction of circulating myelin basic protein and proteolipid protein-specific transforming growth factor-beta1-secreting Th3 T cells by oral administration of myelin in multiple sclerosis patients. *J Clin Invest*. 1996;98(1):70–77.
49. Inobe J, Slavin AJ, Komagata Y, Chen Y, Liu L, Weiner HL. IL-4 is a differentiation factor for transforming growth factor-beta secreting Th3 cells and oral administration of IL-4 enhances oral tolerance in experimental allergic encephalomyelitis. *Eur J Immunol*. 1998;28(9):2780–2790.
50. Kunimoto DY, Ritzel M, Tsang M. The roles of IL-4, TGF-beta and LPS in IgA switching. *Eur Cytokine Netw*. 1992;3(4):407–415.
51. Kim PH, Kagnoff MF. Transforming growth factor beta 1 increases IgA isotype switching at the clonal level. *J Immunol*. 1990;145(11):3773–3778.
52. Coffman RL, Lebman DA, Shrader B. Transforming growth factor beta specifically enhances IgA production by lipopolysaccharide-stimulated murine B lymphocytes. *J Exp Med*. 1989;170(3):1039–1044.
53. Borsutzky S, Cazac BB, Roes J, Guzman CA. TGF-beta receptor signaling is critical for mucosal IgA responses. *J Immunol*. 2004;173(5):3305–3309.
54. Groux H, O'Garra A, Bigler M, et al. A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature*. 1997;389(6652):737–742.
55. Levings MK, Roncarolo MG. T-regulatory 1 cells: a novel subset of CD4 T cells with immunoregulatory properties. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(1 Pt. 2):S109–S112.
56. Roncarolo MG, Bacchetta R, Bordignon C, Narula S, Levings MK. Type 1 T regulatory cells. *Immunol Rev*. 2001;182:68–79.
57. Frossard CP, Tropia L, Hauser C, Eigenmann PA. Lymphocytes in Peyer patches regulate clinical tolerance in a murine model of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):958–964.
58. Sakaguchi S, Toda M, Asano M, Itoh M, Morse SS, Sakaguchi N. T cell-mediated maintenance of natural self-tolerance: its breakdown as a possible cause of various autoimmune diseases. *J Autoimmun*. 1996;9(2):211–220.
59. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Shimizu J, et al. Immunologic tolerance maintained by CD25+ CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. *Immunol Rev*. 2001;182:18–32.
60. Shevach EM, Thornton A, Suri-Payer E. T lymphocyte-mediated control of autoimmunity. *Novartis Found Symp*. 1998;215:200–211: discussion 11-30.
61. Nakamura K, Kitani A, Strober W. Cell contact-dependent immunosuppression by CD4(+)CD25(+) regulatory T cells is mediated

by cell surface-bound transforming growth factor beta. *J Exp Med*. 2001;194(5):629–644.
62. Zhang X, Izikson L, Liu L, Weiner HL. Activation of CD25(+)CD4(+) regulatory T cells by oral antigen administration. *J Immunol*. 2001;167(8):4245–4253.
63. Chung Y, Lee SH, Kim DH, Kang CY. Complementary role of CD4+CD25+ regulatory T cells and TGF-beta in oral tolerance. *J Leukoc Biol*. 2005;77(6):906–913.
64. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*. 2003;299(5609):1057–1061.
65. McHugh RS, Shevach EM. The role of suppressor T cells in regulation of immune responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(5):693–702.
66. Mowat AM, Lamont AG, Strobel S, Mackenzie S. The role of antigen processing and suppressor T cells in immune responses to dietary proteins in mice. *Adv Exp Med Biol*. 1987;216A:709–720.
67. Mowat AM, Lamont AG, Parrott DM. Suppressor T. cells, antigen-presenting cells and the role of I-J restriction in oral tolerance to ovalbumin. *Immunology*. 1988;64(1):141–145.
68. Mowat AM. Depletion of suppressor T cells by 2'-deoxyguanosine abrogates tolerance in mice fed ovalbumin and permits the induction of intestinal delayed-type hypersensitivity. *Immunology*. 1986;58(2):179–184.
69. Mowat AM. The role of antigen recognition and suppressor cells in mice with oral tolerance to ovalbumin. *Immunology*. 1985;56(2):253–260.
70. Appleman LJ, Boussiotis VA. T cell anergy and costimulation. *Immunol Rev*. 2003;192:161–180.
71. Chen Y, Inobe J, Marks R, Gonnella P, Kuchroo VK, Weiner HL. Peripheral deletion of antigen-reactive T cells in oral tolerance. *Nature*. 1995;376(6536):177–180.
72. Forbes EE, Groschwitz K, Abonia JP, et al. IL-9- and mast cell-mediated intestinal permeability predisposes to oral antigen hypersensitivity. *J Exp Med*. 2008;205(4):897–913.
73. Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(1):3–20: quiz 21-22.
74. Brandt EB, Strait RT, Hershko D, et al. Mast cells are required for experimental oral allergen-induced diarrhea. *J Clin Invest*. 2003;112(11):1666–1677.
75. Li XM, Schofield BH, Huang CK, Kleiner GI, Sampson HA. A murine model of IgE-mediated cow's milk hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(2 Pt. 1):206–214.
76. Berin MC, Kiliaan AJ, Yang PC, Groot JA, Kitamura Y, Perdue MH. The influence of mast cells on pathways of transepithelial antigen

transport in rat intestine. *J Immunol*. 1998;161(5):2561–2566.
77. Blanchard C, Stucke EM, Burwinkel K, et al. Coordinate interaction between IL-13 and epithelial differentiation cluster genes in eosinophilic esophagitis. *J Immunol*. 2010;184(7):4033–4041.
78. Madara JL, Stafford J. Interferon-gamma directly affects barrier function of cultured intestinal epithelial monolayers. *J Clin Invest*. 1989;83(2):724–727.
79. Zhang ZY, Michael JG. Orally inducible immune unresponsiveness is abrogated by IFN-gamma treatment. *J Immunol*. 1990;144(11):4163–4165.
80. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(6):1154–1160.
81. Clark AT, Islam S, King Y, Deighton J, Anagnostou K, Ewan PW. Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy. *Allergy*. 2009;64(8):1218–1220.
82. Jones SM, Pons L, Roberts JL, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):292–300: e1-e97.
83. Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):83–91: e1.
84. Kagnoff MF. Immunology of the intestinal tract. *Gastroenterology*. 1993;105(5):1275–1280.
85. Brandtzaeg P, Valnes K, Scott H, Rognum TO, Bjerke K, Baklien K. The human gastrointestinal secretory immune system in health and disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1985;114:17–38.
86. Mostov KE, Kraehenbuhl JP, Blobel G. Receptor-mediated transcellular transport of immunoglobulin: synthesis of secretory component as multiple and larger transmembrane forms. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980;77(12):7257–7261.
87. Mostov KE, Blobel G. Transcellular transport of polymeric immunoglobulin by secretory component: a model system for studying intracellular protein sorting. *Ann NY Acad Sci*. 1983;409:441–451.
88. Mostov KE, Friedlander M, Blobel G. Structure and function of the receptor for polymeric immunoglobulins. *Biochem Soc Symp*. 1986;51:113–115.
89. Raux M, Finkielsztejn L, Salmon-Ceron D, et al. IgG subclass distribution in serum and various mucosal fluids of HIV type 1-infected subjects. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2000;16(6):583–594.
90. Schneider T, Zippel T, Schmidt W, et al. Increased immunoglobulin G production by short term cultured duodenal biopsy samples from HIV infected patients. *Gut*. 1998;42(3):357–361.
91. Israel EJ, Taylor S, Wu Z, et al. Expression of the neonatal Fc receptor,

FcRn, on human intestinal epithelial cells. *Immunology*. 1997;92(1):69–74.
92. Dickinson BL, Badizadegan K, Wu Z, et al. Bidirectional FcRn-dependent IgG transport in a polarized human intestinal epithelial cell line. *J Clin Invest*. 1999;104(7):903–911.
93. Brambell FW. The transmission of immune globulins from the mother to the foetal and newborn young. *Proc Nutr Soc*. 1969;28(1):35–41.
94. Brambell FW, Hemmings WA, Morris IG. A theoretical model of gamma-globulin catabolism. *Nature*. 1964;203:1352–1354.
95. Simister NE, Mostov KE. An Fc receptor structurally related to MHC class I antigens. *Nature*. 1989;337(6203):184–187.
96. Roopenian DC, Sun VZ. Clinical ramifications of the MHC family Fc receptor FcRn. *J Clin Immunol*. 2010;30(6):790–797.
97. Masuda A, Yoshida M, Shiomi H, et al. Role of Fc receptors as a therapeutic target. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2009;8(1):80–86.
98. Sesarman A, Vidarsson G, Sitaru C. The neonatal Fc receptor as therapeutic target in IgG-mediated autoimmune diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2010;67(15):2533–2550.
99. Berin MC, Yang PC, Ciok L, Waserman S, Perdue MH. Role for IL-4 in macromolecular transport across human intestinal epithelium. *Am J Physiol*. 1999;276(5 Pt. 1):C1046–C1052.
100. Li H, Chehade M, Liu W, Xiong H, Mayer L, Berin MC. Allergen-IgE complexes trigger CD23-dependent CCL20 release from human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*. 2007;133(6):1905–1915.
101. Berin MC, Mayer L. Immunophysiology of experimental food allergy. *Mucosal Immunol*. 2009;2(1):24–32.
102. Bhalla DK, Owen RL. Migration of B and T lymphocytes to M cells in Peyer's patch follicle epithelium: an autoradiographic and immunocytochemical study in mice. *Cell Immunol*. 1983;81(1):105–117.
103. Kraehenbuhl JP, Pringault E, Neutra MR. Review article: intestinal epithelia and barrier functions. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11(Suppl. 3):3–8: discussion 8-9.
104. Neutra MR. Current concepts in mucosal immunity. V Role of M cells in transepithelial transport of antigens and pathogens to the mucosal immune system. *Am J Physiol*. 1998;274(5 Pt. 1):G785–G791.
105. Owen RL. Sequential uptake of horseradish peroxidase by lymphoid follicle epithelium of Peyer's patches in the normal unobstructed mouse intestine: an ultrastructural study. *Gastroenterology*. 1977;72(3):440–451.
106. Allan CH, Mendrick DL, Trier JS. Rat intestinal M cells contain acidic endosomal-lysosomal compartments and express class II major histocompatibility complex determinants. *Gastroenterology*. 1993;104(3):698–708.
107. Kraehenbuhl JP, Neutra MR. Epithelial M cells: differentiation and function. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2000;16:301–332.

108. Miller H, Zhang J, Kuolee R, Patel GB, Chen W. Intestinal M cells: the fallible sentinels? *World J Gastroenterol*. 2007;13(10):1477–1486.
109. Sicinski P, Rowinski J, Warchol JB, et al. Poliovirus type 1 enters the human host through intestinal M cells. *Gastroenterology*. 1990;98(1):56–58.
110. Frossard CP, Hauser C, Eigenmann PA. Antigen-specific secretory IgA antibodies in the gut are decreased in a mouse model of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):377–382.
111. Kraus TA, Brimnes J, Muong C, et al. Induction of mucosal tolerance in Peyer's patch-deficient, ligated small bowel loops. *J Clin Invest*. 2005;115(8):2234–2243.
112. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(4):331–341.
113. Kunkel D, Kirchhoff D, Nishikawa S, Radbruch A, Scheffold A. Visualization of peptide presentation following oral application of antigen in normal and Peyer's patches-deficient mice. *Eur J Immunol*. 2003;33(5):1292–1301.
114. Kerneis S, Bogdanova A, Kraehenbuhl JP, Pringault E. Conversion by Peyer's patch lymphocytes of human enterocytes into M cells that transport bacteria. *Science*. 1997;277(5328):949–952.
115. Gonnella PA, Waldner HP, Weiner HL. B cell-deficient (mu MT) mice have alterations in the cytokine microenvironment of the gut-associated lymphoid tissue (GALT) and a defect in the low dose mechanism of oral tolerance. *J Immunol*. 2001;166(7):4456–4464.
116. Fujihashi K, Dohi T, Rennert PD, et al. Peyer's patches are required for oral tolerance to proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(6):3310–3315.
117. Spahn TW, Fontana A, Faria AM, et al. Induction of oral tolerance to cellular immune responses in the absence of Peyer's patches. *Eur J Immunol*. 2001;31(4):1278–1287.
118. Spahn TW, Weiner HL, Rennert PD, et al. Mesenteric lymph nodes are critical for the induction of high-dose oral tolerance in the absence of Peyer's patches. *Eur J Immunol*. 2002;32(4):1109–1113.
119. Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC. Tolerogenic dendritic cells. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:685–711.
120. Delamarre L, Pack M, Chang H, Mellman I, Trombetta ES. Differential lysosomal proteolysis in antigen-presenting cells determines antigen fate. *Science*. 2005;307(5715):1630–1634.
121. Niess JH, Brand S, Gu X, et al. CX3CR1-mediated dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance. *Science*. 2005;307(5707):254–258.
122. Niess JH, Reinecker HC. Lamina propria dendritic cells in the physiology and pathology of the gastrointestinal tract. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005;21(6):687–691.
123. Kunkel EJ, Campbell DJ, Butcher EC. Chemokines in lymphocyte

trafficking and intestinal immunity. *Microcirculation*. 2003;10(3-4):313–323.
124. Zhao X, Sato A, Dela Cruz CS, et al. CCL9 is secreted by the follicle-associated epithelium and recruits dome region Peyer's patch CD11b+ dendritic cells. *J Immunol*. 2003;171(6):2797–2803.
125. Caux C, Vanbervliet B, Massacrier C, et al. Regulation of dendritic cell recruitment by chemokines. *Transplantation*. 2002;73(1 Suppl):S7–S11.
126. Chirdo FG, Millington OR, Beacock-Sharp H, Mowat AM. Immunomodulatory dendritic cells in intestinal lamina propria. *Eur J Immunol*. 2005;35(6):1831–1840.
127. Viney JL, Mowat AM, O'Malley JM, Williamson E, Fanger NA. Expanding dendritic cells in vivo enhances the induction of oral tolerance. *J Immunol*. 1998;160(12):5815–5825.
128. Mowat AM, Donachie AM, Parker LA, et al. The role of dendritic cells in regulating mucosal immunity and tolerance. *Novartis Found Symp*. 2003;252:291–302: discussion 302-305.
129. Gorczynski RM, Lee L, Boudakov I. Augmented induction of CD4+CD25+ Treg using monoclonal antibodies to CD200R. *Transplantation*. 2005;79(4):488–491.
130. Yamagiwa S, Gray JD, Hashimoto S, Horwitz DA. A role for TGF-beta in the generation and expansion of CD4+CD25+ regulatory T cells from human peripheral blood. *J Immunol*. 2001;166(12):7282–7289.
131. Man AL, Bertelli E, Regoli M, Chambers SJ, Nicoletti C. Antigen-specific T cell-mediated apoptosis of dendritic cells is impaired in a mouse model of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):965–972.
132. Bland PW. Antigen presentation by gut epithelial cells: secretion by rat enterocytes of a factor with IL-1-like activity. *Adv Exp Med Biol*. 1987;216A:219–225.
133. Bland PW, Kambarage DM. Antigen handling by the epithelium and lamina propria macrophages. *Gastroenterol Clin North Am*. 1991;20(3):577–596.
134. Hershberg RM, Framson PE, Cho DH, et al. Intestinal epithelial cells use two distinct pathways for HLA class II antigen processing. *J Clin Invest*. 1997;100(1):204–215.
135. Hershberg RM, Cho DH, Youakim A, et al. Highly polarized HLA class II antigen processing and presentation by human intestinal epithelial cells. *J Clin Invest*. 1998;102(4):792–803.
136. Hershberg RM, Mayer LF. Antigen processing and presentation by intestinal epithelial cells—polarity and complexity. *Immunol Today*. 2000;21(3):123–128.
137. Mayer L, Shlien R. Evidence for function of Ia molecules on gut epithelial cells in man. *J Exp Med*. 1987;166(5):1471–1483.
138. Mayer L. The role of the epithelium in mucosal immunity. *Res Immunol*. 1997;148(8-9):498–504.

139. Kaiserlian D, Vidal K, Revillard JP. Murine enterocytes can present soluble antigen to specific class II-restricted CD4+ T cells. *Eur J Immunol*. 1989;19(8):1513–1516.
140. Dahan S, Roth-Walter F, Arnaboldi P, Agarwal S, Mayer L. Epithelia: lymphocyte interactions in the gut. *Immunol Rev*. 2007;215:243–253.
141. Allez M, Brimnes J, Dotan I, Mayer L. Expansion of CD8+ T cells with regulatory function after interaction with intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*. 2002;123(5):1516–1526.
142. Mayer L, Eisenhardt D. Lack of induction of suppressor T cells by intestinal epithelial cells from patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Invest*. 1990;86(4):1255–1260.
143. Dotan I, Allez M, Nakazawa A, Brimnes J, Schulder-Katz M, Mayer L. Intestinal epithelial cells from inflammatory bowel disease patients preferentially stimulate CD4+ T cells to proliferate and secrete interferon-gamma. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;292(6):G1630–G1640.
144. Kraus TA, Toy L, Chan L, Childs J, Mayer L. Failure to induce oral tolerance to a soluble protein in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2004;126(7):1771–1778.

Bases inmunológicas de las reacciones mediadas por IgE

Stephan C. Bischoff[1]

Gernot Sellge[2]

[1] *Institute of Nutritional Medicine and Immunology, University of Hohenheim, Stuttgart, Germany*
[2] *Department of Medicine III, University Hospital Aachen, Aachen, Germany*

Conceptos clave

- La sensibilización a los alérgenos alimentarios que dan lugar a la síntesis de IgE específica contra los alimentos se produce a través del tubo digestivo (alérgenos alimentarios verdaderos) o través de la vía pulmonar (aeroalérgenos de reacción cruzada).
- Los alérgenos de los alimentos no se hidrolizan completamente en el estómago, y pueden atravesar la barrera de la mucosa y ser transportados a través del organismo en una forma inmunológicamente intacta que puede unirse a la IgE específica de antígeno.
- Una respuesta inmunitaria mal regulada a los alérgenos alimentarios, que consiste en una respuesta intensa de los Th2 y la IgE y una respuesta reducida de los linfocitos T reguladores y las IgG/IgA, estimula el desarrollo de reacciones alérgicas alimentarias dependientes de la IgE.
- Los factores genéticos, epigenéticos y ambientales influyen

en la reacción inmunitaria particular a un alérgeno alimentario.

- Después del entrecruzamiento de la IgE con los mastocitos tisulares se liberan mediadores proinflamatorios y se inician la reacción de fase aguda y el reclutamiento de eosinófilos, basófilos y linfocitos.

Introducción

La alergia alimentaria, que se define como intolerancia alimentaria inmunomediada, puede dividirse en trastornos «mediados por IgE» (hipersensibilidad digestiva de tipo inmediato, síndrome de alergia oral, urticaria aguda y angioedema, rinitis alérgica, broncoespasmo agudo, anafilaxia) y trastornos «no mediados por IgE» (enterocolitis y proctitis provocadas por proteínas de la dieta, celiaquía y dermatitis herpetiforme). Esta clasificación se ha extendido para incluir un tercer subgrupo de trastornos «mixtos mediados y no mediados por IgE», como la gastroenteritis y la esofagitis eosinófila alérgica, la dermatitis atópica y el asma alérgica [1,2].

En este capítulo se analizan los mecanismos inmunitarios subyacentes de las reacciones alérgicas mediadas por IgE, y se presta especial atención a la alergia alimentaria y a las reacciones digestivas. El desarrollo de la alergia alimentaria es un proceso en varias etapas que requiere la exposición repetida a un antígeno alimentario en particular, en contraste con las reacciones no inmunomediadas, que pueden causar síntomas después de una única exposición al alimento. La enfermedad está precedida por una fase de sensibilización sin síntomas, en la que se preparan los linfocitos T y B específicos de alérgeno y se produce IgE. La provocación recurrente con el alérgeno en los individuos sensibilizados da lugar al enlace entrecruzado de la IgE con los mastocitos tisulares, que posteriormente produce la liberación de mediadores proinflamatorios y perpetúa la inflamación alérgica, y afecta a otras células, como los basófilos, eosinófilos y linfocitos T.

Ruta de sensibilización

La alergia alimentaria puede ser consecuencia de la sensibilización a proteínas de los alimentos ingeridos o a aeroalérgenos a través de las vías respiratorias. Varios alérgenos del polen pueden tener reactividad cruzada con proteínas homólogas de alimentos vegetales. Se ha observado que la sensibilización oral solo se produce cuando los alérgenos son muy resistentes a la digestión en el aparato digestivo, mientras que las proteínas de los alimentos y el polen con reactividad cruzada son lábiles [2]. Por lo tanto, parece que la vía de sensibilización influye en la respuesta alérgena a nivel molecular y en las manifestaciones clínicas después de la provocación. Esta relación ha sido confirmada por un estudio multicéntrico realizado en toda Europa [3]. En los Países Bajos, Austria y el norte de Italia, la alergia a la manzana es leve (el 90% presenta síntomas exclusivamente orales) y precede a la alergia al polen de abedul. La alergia a la manzana es un resultado de la reactividad cruzada entre el alérgeno del polen de abedul Bet v 1 y el alérgeno de la manzana Mal d 1. En España, prácticamente no se produce exposición al polen de abedul y el alérgeno principal de la manzana es Mal d 3. Los autores consideran que en este país la alergia a la manzana se debe a una sensibilización primaria al melocotón y su principal alérgeno, Pru p 3, que tiene reactividad cruzada con Mal d 3. Ambas proteínas pertenecen a las proteínas de transferencia de lípidos no específicas, que son resistentes a la proteólisis y responsables de reacciones anafilácticas graves. En consecuencia, alrededor del 35% de los pacientes españoles tienen reacciones sistémicas después de la provocación alimentaria doble ciega, controlada con placebo, con manzana [3].

Captación de alérgenos en el intestino

El epitelio intestinal forma una barrera firme para el enorme volumen de alimentos y microbios nativos presentes en el lumen. Se han desarrollado mecanismos innatos y adaptativos para controlar el equilibrio inmunitario de los alimentos y los comensales, y para defenderse de los patógenos. El ácido gástrico, el moco, una capa epitelial intacta, las enzimas digestivas y el peristaltismo intestinal constituyen la barrera «no inmunológica». Los mecanismos de defensa inmunológicos constan de mecanismos innatos (péptidos antimicrobianos, células inmunitarias que expresan moléculas de reconocimiento de patrones, etc.) y adaptativos (linfocitos, IgA) [4]. Sin embargo, los antígenos, como las proteínas de los alimentos no digeridas o parcialmente digeridas y los productos bacterianos (p. ej., peptidoglucanos), así como todas las bacterias, pueden detectarse en la mucosa y los ganglios linfáticos de drenaje, mientras que los antígenos solubles también pueden encontrarse en la sangre y pueden llegar a otros tejidos. Cuando el estado del intestino es estable, esta captación de antígenos está estrechamente regulada y puede producirse por diferentes rutas, como el paso a través de las células epiteliales intestinales y las células M, o mediante la captación directa por las dendritas transepiteliales de las células dendríticas [4-6].

La alteración de la barrera intestinal se asocia al desarrollo de alergia alimentaria [7]. La neutralización del ácido gástrico hace que aumente el transporte de la mucosa de las proteínas ingeridas y la sensibilización a los alérgenos [8]. La permeabilidad intestinal es mayor en los pacientes que tienen alergia alimentaria [9]. Curiosamente, en un estudio se observó que la permeabilidad intestinal aumenta en los pacientes con asma bronquial, lo que apoya la hipótesis de que un defecto general del sistema de la mucosa puede facilitar el desarrollo de enfermedades alérgicas [10]. Otra evidencia de que una disfunción de la barrera es un factor de riesgo para el desarrollo de alergia alimentaria proviene de la idea de que la deficiencia de IgA o el desarrollo retardado de la IgA en los lactantes [7,11,12] se asocia a un mayor riesgo de atopia.

Muchos alérgenos alimentarios son bastante estables al calor, los ácidos y las proteasas, lo que los hace resistentes a la digestión y les permite interactuar con el sistema inmunitario intestinal. Se ha demostrado que las proteínas de los alimentos ingeridos pueden transportarse a través del organismo de una forma inmunológicamente intacta [2,13]. Esto puede explicar por qué los síntomas de las alergias alimentarias no se limitan al aparato digestivo, sino que suelen causar síntomas extraintestinales adicionales o incluso exclusivos.

Respuesta de los linfocitos T en la alergia mediada por IgE

Una característica distintiva de los trastornos alérgicos mediados por IgE es que se producen linfocitos T colaboradores (Th) 2 CD4+ específicos del alérgeno. Estas células producen un perfil característico de citocinas Th2, que consiste en IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. La IL-4 y la IL-13 inducen un cambio de clase de la IgE en los linfocitos B; la IL-4 y la IL-9 son factores de crecimiento y activación importantes para los mastocitos, y la IL-5 estimula el desarrollo y el reclutamiento de los eosinófilos. La IL-13 también estimula la secreción de moco en los pulmones y provoca hipersensibilidad de las vías respiratorias [14,15]. En los años noventa, la sensibilización alérgica a las proteínas ambientales (alérgenos) se atribuyó a una mala regulación del equilibrio Th1/Th2. Sin embargo, se ha cuestionado la simple dicotomía del sistema de Th1/Th2 debido al descubrimiento de una gran cantidad de nuevos subconjuntos de linfocitos T colaboradores, como los linfocitos Th9, Th17, Th22, los linfocitos T CD4+ colaboradores foliculares (TFH), los linfocitos T no clásicos, como los linfocitos Tγδ y NKT, diferentes subconjuntos de linfocitos T CD8+, y los linfocitos T reguladores (Treg) [16,17]. Los estudios también muestran ahora una alta variabilidad en los perfiles de las citocinas de subtipos distintos y plasticidad fenotípica [16]. Por ejemplo, los linfocitos Th2 pueden convertirse en «linfocitos Th2 no inflamatorios» que producen la citocina antiinflamatoria IL-10 [17]. En un estudio en seres humanos, se describieron distintos subtipos de Th2 específicos del cacahuete en pacientes con reacciones anafilácticas a los cacahuetes dependientes de la IgE que expresaban IL-4, pero no IL-5, y en pacientes con gastroenteritis eosinófila independiente de la IgE que expresaban IL-4 e IL-5 [18].

Según el concepto actual, las alergias y las enfermedades autoinmunitarias son el resultado de un desequilibrio entre una respuesta protectora Treg y una respuesta efectora que induce la enfermedad Th2 (en el caso de la alergia) o Th1/Th17 (en el caso de las enfermedades autoinmunitarias) [16]. Por otra parte, diferentes subgrupos de linfocitos T efectores tienen funciones contrarreguladoras y también participan en la red inmunorreguladora. Los Treg naturales (nTreg) que expresan el factor de transcripción *forkhead box* P3 (FoxP3) se forman en el timo y reaccionan a los autoantígenos. Los linfocitos T reguladores inducibles (iTreg) se desarrollan en la periferia y son específicos para antígenos extraños. Los iTreg se subdividen en linfocitos T FoxP3+ y linfocitos T reguladores FoxP3 negativos, como los linfocitos Tr1, que producen IL-10, y los linfocitos Th3, que producen TGF-β. Los iTreg se activan por factores del huésped, como el TGF-β, y factores ambientales, como el ácido retinoico y la microbiota intestinal [19,20]. Mientras que los nTreg son importantes para suprimir la enfermedad autoinmunitaria, los iTreg controlan la respuesta inmunitaria a los antígenos ambientales, como

los alérgenos [21]. Los Treg actúan produciendo TGF-β e IL-10 o por la supresión dependiente del contacto intercelular. Suprimen la activación de los linfocitos Th efectores, estimulan el cambio de clase de la IgG4 (inducido indirectamente por la IL-10) y la IgA (inducido por el TGF-β) en los linfocitos B, e inhiben las funciones de los mastocitos y los eosinófilos a través de la producción de IL-10 y TGF-β [20]. En los pacientes alérgicos, la función de los linfocitos Treg está alterada o mal regulada [22]. Es importante mencionar que muchos individuos sanos están sensibilizados a los alérgenos. Sin embargo, es probable que estas personas establezcan una respuesta inmunitaria equilibrada, que consta de linfocitos Tr1 específicos de alérgeno y altas concentraciones de IgG4 e IgA específicas de antígeno protectoras (fig. 2.1) [22]. La evidencia de la importancia de los linfocitos Treg en la prevención de la alergia surge también del hallazgo de que el éxito de la inmunoterapia específica (ITE) se asocia a una disminución de la respuesta de los linfocitos Th2 específicos de alérgeno y a la inducción de linfocitos Tr1 y Th3 por los alérgenos (v. fig. 2.1) [22,23].

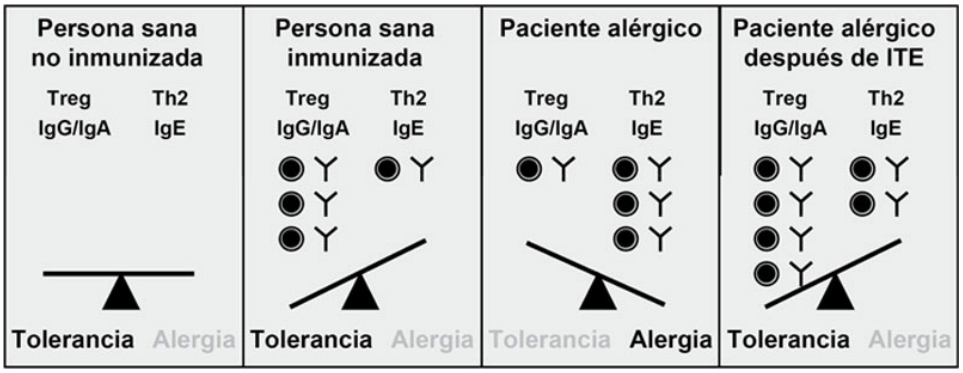


FIGURA 2.1 Respuesta inmunitaria a los alérgenos en individuos sanos y alérgicos.

Todavía no se conoce bien por qué se produce una respuesta de tipo Th2 exagerada en los pacientes alérgicos. En las infecciones por helmintos, los linfocitos Th2 son protectores, y se estimulan por señales inmunitarias innatas que desencadenan los factores derivados de los helmintos y que perciben los receptores de reconocimiento de patrones. También se ha demostrado que los alérgenos activan el sistema inmunitario innato, por lo que se produce un entorno de tipo TH2 (v. más adelante). Los factores que liberan las células epiteliales en respuesta a los helmintos y los alérgenos son IL-25, IL-33 y TLSP, que estimulan las células inmunitarias innatas, como los basófilos (a través de TLSP), y una clase de células inmunitarias que ejercen una morfología linfoide (a través de IL-25 e IL-33). Estas células secretan citocinas de tipo Th2, como IL-4, IL-5 e IL-13, y orquestan aún más el cebado de los linfocitos Th2 y la producción consecuente de IgE por los plasmocitos. Estos linfocitos innatos se han denominado colaboradores naturales, nuocitos y células de tipo 2 MPP [17,24].

Respuesta de las células B en la alergia mediada por IgE

La IgE específica de antígeno producida por las células B es esencial para las reacciones alérgicas de tipo I. Aparte de su función patológica en las alergias, la IgE específica de antígeno es un componente importante de la inmunidad protectora contra los helmintos [25]. La recombinación del interruptor de clase (CSR) depende en gran medida de los linfocitos T colaboradores [26], aunque existe alguna evidencia de que otras células, como los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos, también pueden proporcionar las señales necesarias [27]. Los linfocitos B que no han sido estimulados antes capturan su antígeno específico (alérgeno) por el receptor de linfocitos B (BCR), lo procesan y lo presentan en el contexto del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de clase II a los linfocitos T. Varios hallazgos proporcionan una evidencia sólida de que, dentro de los centros germinales de los folículos linfoides, los linfocitos T CD4+ colaboradores foliculares (TFH) especializados son los precursores de los linfocitos T colaboradores, en vez de los linfocitos Th canónicos. Los linfocitos TFH dependen de la expresión del factor regulador de la transcripción maestro Bcl6 y se caracterizan por la expresión de factores específicos, como concentraciones elevadas de IL-21. No se conoce bien cómo se relaciona el desarrollo de distintos subgrupos de linfocitos TFH con los linfocitos Th clásicos y cómo regulan la CSR en los linfocitos B para la expresión de diferentes subclases de inmunoglobulinas [26]. Sin embargo, se ha demostrado que los linfocitos TFH productores de IL-4 tienen una función importante en la respuesta inmunitaria de tipo Th2 en las infecciones parasitarias [28].

Posteriormente, los linfocitos B activados se expanden y se someten a maduración de afinidad por hipermutación somática. Se está debatiendo si: 1) los linfocitos B IgE+ maduran principalmente dentro de los centros germinales de forma comparable a los linfocitos B IgG+ y producen IgE de alta afinidad [29], o si 2) la mayoría de los linfocitos B IgE+ solo están presentes transitoriamente en los centros germinales y producen IgE de baja afinidad, mientras que la producción de IgE de alta afinidad tiene lugar a través de intermediarios de IgG1+ en los que, después de la hipermutación somática y la maduración de la afinidad, se produce una fase de cambio post-IgE [30]. Después de la CSR y la maduración de la afinidad, los linfocitos B migran desde los órganos linfoides a los sitios efectores de la mucosa, donde tiene lugar la diferenciación terminal que los convierte en plasmocitos [4]. Sin embargo, algunos informes indican que la CSR puede tener lugar también en sitios de la mucosa en los pacientes alérgicos [31].

Comparada con todas las demás clases de inmunoglobulinas, las concentraciones plasmáticas de IgE son las más bajas y su semivida biológica es la más corta (~ 12 h en el suero [32] y ~ 14 días en la piel [33]). En los

pacientes alérgicos o después de una infección por helmintos, se encuentran títulos elevados de IgE específica de antígeno, incluso en ausencia del antígeno durante varios años [25,34]. Esta observación es consistente con la experiencia clínica, ya que los pacientes pueden desarrollar síntomas alérgicos recurrentes a pesar de evitar el alérgeno durante mucho tiempo. El mantenimiento estable de la memoria de los linfocitos B puede dividirse en dos amplias categorías: plasmocitos de vida larga y linfocitos B de memoria. Tres conceptos que compiten, que no son excluyentes entre sí, podrían explicar la memoria humoral. En primer lugar, se generan constantemente células plasmáticas de vida corta (que no se dividen) a partir de los linfocitos B de memoria, un proceso que podría estar dirigido por la persistencia del antígeno. En segundo lugar, se desarrollan plasmocitos de vida larga, con una semivida definida de varias semanas, a partir de linfocitos B de memoria activados por el receptor de citocinas o el receptor de tipo *toll* (TLR). En tercer lugar, la memoria se origina a partir de plasmocitos de vida larga que sobreviven en nichos de supervivencia apropiados, que se localizan en la médula ósea y, posiblemente, en los órganos linfoides secundarios y el tejido inflamado [35]. Se está debatiendo si la IgE se produce predominantemente dentro o fuera de los sitios de la mucosa [35,36]. El hecho de que la producción de IgE específica de alérgeno pueda transferirse mediante el trasplante de médula ósea argumenta que la IgE derivada de la médula ósea podría contribuir a la sensibilización de las células efectoras en la superficie de la mucosa [37]. La persistencia de IgE específica de alérgeno incluso bajo tratamiento inmunosupresor indica que los plasmocitos de vida larga (posiblemente localizados en la médula ósea) contribuyen sustancialmente a la alergia mediada por IgE, porque son resistentes a la inmunosupresión [35].

IgG e IgA específicas de alérgeno

La IgG1, la IgG4 y la IgA específicas de alérgeno se detectan con frecuencia en individuos alérgicos y no alérgicos. Se ha propuesto que estas subclases de inmunoglobulinas previenen las reacciones alérgicas. La evidencia del efecto protector de la IgG específica de alérgeno surge de los estudios de la ITE y de la inmunoterapia oral [38-40]. Las concentraciones específicas de IgE no siempre disminuyen tras la ITE con éxito o incluso aumentan al principio del tratamiento [41]. Sin embargo, muchos estudios demuestran que las concentraciones de IgG1 específica de alérgeno y, en particular, de la IgG4 aumentan mucho [38-41] (v. fig. 2.1). La proporción IgG/IgE específicas de alérgeno, más que la concentración total de IgE específica de alérgeno, se ha relacionado con la tolerancia a los alérgenos y la eficacia de la inmunoterapia (v. fig. 2.1). Por ejemplo, se descubrió que la proporción entre la IgG4 y la IgE específicas de alérgeno era alrededor de 1.000 veces superior en los apicultores no alérgicos que en los individuos con alergia al veneno de las abejas [42].

La IgG actúa como un «anticuerpo bloqueante» y compite con la IgE por la unión a los epítopos del alérgeno y, por lo tanto, inhibe el entrecruzamiento del receptor Fc de alta afinidad (FcεRI) en los mastocitos y los basófilos [38,39,43,44]. Además, la IgG específica de alérgeno coagrega FcγRIIB con FcεRI. FcγRIIB contiene un motivo de inhibición del inmunorreceptor basado en tirosina (ITIM) intracitoplásmico y se ha observado que inhibe la activación de los mastocitos y los basófilos inducida por IgE [44,45]. El coentrecruzamiento de FcγRIIB y FcεRI también podría utilizarse por la ingeniería de sustancias terapéuticas seguras para la ITE que mantiene todos los epítopos de los linfocitos B y T. Se ha observado que un fragmento Fc de la IgG1 humana fusionado con el alérgeno del gato Fel d 1 inhibe la activación inducida por Fel d 1 de los mastocitos y los basófilos humanos sensibilizados con suero de pacientes alérgicos a Fel d 1, y también la anafilaxia inducida por Fel d 1 en ratones transgénicos con FcεRIa humano [46].

También se ha cuestionado la relación entre la eficacia de la ITE y la inducción de IgG específica de alérgeno, porque no se ha podido demostrar en algunos estudios [47]. En un estudio se observó que la eficacia a largo plazo de la inmunoterapia con alérgenos se asocia a la presencia de IgG específica de antígeno de alta afinidad con una fuerte bioactividad inhibidora, aunque las concentraciones totales de IgG específica de alérgeno disminuyeron a niveles casi anteriores a la inmunoterapia cuando se interrumpió el tratamiento [48].

Los datos contradictorios también podrían explicarse por el hecho de que la IgG específica de alérgeno puede tener efectos que aumentan la inmunidad. Por ejemplo, la IgG puede estimular las células inmunitarias, como los mastocitos y los eosinófilos, a través de la unión a los receptores Fcγ

activadores (tabla 2.1). La IgG específica de alérgeno puede aumentar las reacciones alérgicas por la formación de agregados de alérgenos más grandes (superentrecruzamiento) [50] o mediante la activación del complemento (IgG1-3, no IgG4). Además, la unión de ciertas IgG a los alérgenos puede aumentar la afinidad de la IgE, quizá debido a los cambios de la estructura tridimensional del alérgeno [51]. Sin embargo, parece que la IgG4 tiene una importancia especial para prevenir las reacciones alérgicas. Se une solo con baja afinidad a los receptores Fcγ y no activa el complemento. Además, se ha demostrado que los anticuerpos IgG4 son moléculas dinámicas que cambian brazos Fab intercambiando una cadena pesada y la cadena ligera adjunta (media-molécula) por un par cadena pesada-ligera de otra molécula, lo que produce anticuerpos biespecíficos. De este modo, la IgG4 pierde su capacidad para entrecruzarse con el antígeno y formar complejos inmunitarios en la mayoría de las condiciones. Este mecanismo podría proporcionar la base para la actividad antiinflamatoria que se atribuye a la IgG4 [52].

Tabla 2.1

Receptores Fc en los mastocitos, los eosinófilos y los basófilos.

Receptor (CD)	Cadenas	Afinidad de la unión	Ligandos	Expresión de los MC, E, Ba	Otras células
FcγRI(CD64)	α, γ	Ig1: 10^8 M^{-1}	(1) IgG1 = IgG3, (2) IgG4, (3) IgG2	MC, E [a]	M, N [a], D
FcγRII-A(CD32)	α	Ig1: 2×10^6 M^{-1}	(1) IgG1, (2) IgG2 [b] = IgG3, (3) IgG4	MC, E, Ba [c]	M, N, CL, P
FcγRII-B(CD32)	α [d]	Ig1: 2×10^6 M^{-1}	(1) IgG1 = IgG3, (2) IgG4, (3) IgG2	MC, E, Ba [c]	M, N, B
FcγRIII(CD16)	α, β, γ	Ig1: 5×10^5 M^{-1}	(1) IgG1 = IgG3, (2) IgG4, (3) IgG2	E	M, N, B
FcαRI(CD89)	α, γ	IgA1, IgA2	IgA1 = IgA2	E	M, N
FcεRI	α, β, γ	IgE: 10^{10} M^{-1}	IgE	MC, Ba, E [e,a]	M [a], D [a], CL [a]
FcεRII [f] (CD23)	Único	IgE: 10^8 M^{-1}	IgE, otros [g]	E	B, T, M, CL, P

Fuente: Modificado de la referencia 49.

B, linfocitos B; Ba, basófilos; CL, células de Langerhans; D, células dendríticas; E, eosinófilos; M, monocitos; MC, mastocitos; N, neutrófilos; P, plaquetas; T, linfocitos T.

[a] Inducible.

[b] Solo algunos alotipos de FcγRII-A se unen a la IgG2.

[c] Se ha observado la expresión de CD32, pero hasta la fecha no está claro si se expresa FcγRII-A o FcγRII-B.

[d] Contiene un motivo ITIM (inhibidor).

[e] La cadena β no se expresa.

[f] Existen dos isoformas (a y b). FcεRIIa se expresa principalmente en los linfocitos B; FcεRIIb también en otras células.

[g] Véase el texto («Receptores de IgE»).

Evidentemente, existen varios factores que influyen en las consecuencias clínicas de la exposición a un alérgeno: 1) la estructura del alérgeno; 2) la

dosis y la duración de la exposición; 3) la especificidad de epítopo y la afinidad de los anticuerpos; 4) las cantidades absolutas y relativas de las subclases de inmunoglobulinas; 5) los perfiles de expresión de los receptores Fc sobre las células efectoras; 6) la composición y el estado de activación de las células inmunitarias en el tejido expuesto, y 7) el perfil de linfocitos T efectores específicos de alérgeno. Esto demuestra que el seguimiento de la ITE midiendo las inmunoglobulinas específicas de antígeno a veces puede ser erróneo, y que se necesitan sistemas biológicos complejos para analizar los efectos inmunológicos de la ITE.

Genes y entorno

En general, se reconoce que los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades alérgicas pueden ser genéticos y ambientales. Cada vez se está prestando más atención a los factores epigenéticos en alergología.

Los estudios de hermanos y familias han revelado que los antecedentes genéticos afectan al riesgo de desarrollar alergia. Estas observaciones pueden estar relacionadas con varios polimorfismos genéticos. No es sorprendente que muchos de estos genes codifiquen factores clave de las reacciones inmunitarias relacionadas con la IgE y de tipo Th2, como la cadena FcεRI b, IL-4R, IL-13 y STAT6 [53,54]. En determinadas enfermedades atópicas se han identificado mutaciones particulares. Por ejemplo, se han descrito mutaciones de pérdida de la función en la filagrina en pacientes con eccema atópico, y se asocian a un mayor riesgo de sensibilización atópica en estos individuos [55]. En cambio, para otras enfermedades, como la alergia alimentaria, los datos son limitados y solo pueden extrapolarse de las alergias por inhalantes y el asma. Curiosamente, los genes que codifican los receptores de la inmunidad innata que reconocen las bacterias o los productos bacterianos, como CD14 y NOD1, se han asociado a la alergia [56]. Estos análisis indican que el umbral del sistema inmunitario para los estímulos ambientales está controlado por la variación genética natural y la interacción gen-entorno, así como por bacterias patógenas o comensales.

En los últimos años ha llamado la atención la función de la microbiota intestinal comensal. La microbiota interactúa con las partes innata y adaptativa del sistema inmunitario de la mucosa intestinal del huésped y, por medio de estos mecanismos, impulsa la diferenciación celular reguladora en el intestino, que participa de forma crítica en el mantenimiento de la tolerancia inmunitaria. Específicamente, la microbiota puede activar células dendríticas tolerógenas distintas en el intestino y, a través de esta interacción, puede dirigir la diferenciación de los linfocitos T reguladores. Además, la microbiota es importante para impulsar la diferenciación de los linfocitos Th1, que corrige el sesgo inmunitario de Th2 que se cree que ocurre en el nacimiento. Que no se establezca la tolerancia inmunitaria apropiada al principio de la vida y se mantenga durante toda la vida representa un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades alérgicas dependientes de la IgE y otros trastornos inmunomediados [57].

La prevalencia de las enfermedades alérgicas es considerablemente menor en los países en vías de desarrollo y en las zonas rurales en comparación con las zonas urbanas del mismo país. Por otra parte, el número de pacientes alérgicos ha aumentado en las últimas décadas, lo que apoya más el argumento de que los factores ambientales son muy responsables de la atopia [58]. Sin embargo, existen pocas evidencias sólidas que indiquen que los factores de riesgo obvios, como una mayor exposición a alérgenos de interior, la contaminación o los cambios de la dieta y el período de lactancia, podrían

ser responsables del aumento de las enfermedades alérgicas. Otra categoría de factores ambientales que muestran alguna asociación inversa con la atopia son las infecciones, las vacunas, la ausencia de tratamiento con antibióticos, los entornos agrícolas tradicionales, los hermanos mayores, la asistencia a guarderías y la tenencia de mascotas [58,59]. Más relevante en este contexto es el hallazgo de que los niños que viven en granjas se exponen a una gama más amplia de microbios que los niños que viven en otros lugares, y esta exposición explica una parte importante de la relación inversa entre el asma y crecer en una granja [60].

Estos hallazgos conducen a la «hipótesis de la higiene», que ahora no solo se basa en estudios de asociación epidemiológicos [61]. La hipótesis también se basa en los resultados, que indican que son necesarios estímulos microbiológicos particulares para la transferencia de la protección, como el polisacárido derivado de *Bacteroides fragilis* [62] o *Acinetobacter lwoffii* y *Lactococcus lactis* [63]. Estos hallazgos podrían convertirse en la base no solo de las nuevas estrategias de prevención, sino también del desarrollo de nuevos fármacos preventivos, como los polisacáridos bacterianos o las sustancias probióticas [64]. Sin embargo, estos nuevos hallazgos no pueden transferirse fácilmente a la práctica clínica utilizando solo los probióticos existentes desarrollados para otros fines que no sean la protección de la alergia, como lo demuestran los resultados contradictorios sobre la protección frente a la alergia y el eccema mediante el tratamiento materno con *Lactobacillus rhamnosus* GG [65].

En la inducción de la tolerancia podrían participar tanto el sistema inmunitario innato como el adaptativo. Los estudios en animales muestran efectos protectores de ciertos ligandos de TLR en la inflamación inducida por alérgenos [56]. Además, los componentes microbianos, como el ADN inmunoestimulador que contiene CpG, un agonista de TLR9, o el componente de la pared celular bacteriana monofosforil lípido A, se han utilizado con éxito como adyuvantes en estudios clínicos de la ITE. Estos compuestos mejoran considerablemente los marcadores inmunológicos indirectos y los resultados clínicos [66,67]. Las infecciones crónicas pueden inducir linfocitos Treg que proporcionan supresión del espectador no específica [68]. Por otra parte, se ha sugerido que existen estructuras comunes, que se unen a las IgG e IgE, en los alérgenos y antígenos parasitarios, origen de la reactividad cruzada entre ambos [68]. Curiosamente, los anticuerpos IgG4 específicos frente a los parásitos pueden inhibir la desgranulación mediada por IgE de las células efectoras aisladas de pacientes alérgicos, lo que indica que las infecciones parasitarias crónicas inducen «anticuerpos bloqueantes» con reacciones cruzadas con alérgenos [69].

Los factores ambientales pueden influir en las reacciones alérgicas dependientes de la IgE a través de mecanismos epigenéticos, como se ha revelado en estudios que demuestran que las exposiciones ambientales tempranas desempeñan una función clave en la activación o el silenciamiento de genes mediante la alteración del ADN y la metilación de las histonas, la

acetilación de las histonas y la estructura de la cromatina. Estas modificaciones determinan el grado de compactación del ADN y la accesibilidad para la transcripción genética, alterando la expresión de los genes, el fenotipo y la susceptibilidad a la enfermedad. Aunque hay pruebas de que algunas exposiciones ambientales tempranas se asocian a un mayor riesgo de enfermedades alérgicas dependientes de la IgE, varios estudios indican que las exposiciones dietética y microbiana intrauterina pueden modificar la expresión génica y la propensión a las enfermedades alérgicas a través de la modificación epigenética [70]. Los últimos datos indican que los mecanismos epigenéticos contribuyen al desarrollo de la función de los linfocitos Th, que comprende el patrón de diferenciación celular de Th1/Th2, la diferenciación de los linfocitos T reguladores y el desarrollo de Th17 [59,70]. Los factores ambientales, como las partículas que desprenden los motores diésel, las vitaminas, el humo del tabaco y los microbios, actúan a través de estos mecanismos [71]. De hecho, en un estudio reciente se confirmó que los patrones epigenéticos en los genes candidatos del asma están influenciados por la exposición en las granjas. En la sangre del cordón, regiones en ORMDL1 y STAT6 estaban hipometiladas en el ADN procedente de niños que vivían en granjas en comparación con los que no vivían en granjas, mientras que regiones en RAD50 e IL-13 estaban hipermetiladas. Los cambios de la metilación a lo largo del tiempo se produjeron en 15 regiones genéticas y se agruparon en los genes muy asociados al asma (familia ORMDL) y la regulación de la IgE (RAD50, IL13 e IL4), pero no en los genes T-reguladores, como FOXP3 o RUNX3 [72].

Reconocimiento inmunitario innato de alérgenos

La fuerza impulsora para la inducción de una respuesta inmunitaria adaptativa es el sistema de reconocimiento inmunológico innato en células hematopoyéticas y no hematopoyéticas. La detección se produce principalmente a través de receptores inmunitarios innatos, como los receptores TLR, los receptores de tipo NOD o los receptores lectina de tipo C (CLR) que detectan glucanos. Teniendo en cuenta este modelo, es interesante observar que muchos alérgenos tienen propiedades estimulantes inmunitarias que se dirigen al sistema inmunitario innato. Aunque los alérgenos representan un grupo heterogéneo de proteínas, se ha observado que algunas características estructurales suelen estar sobrerrepresentadas, lo que puede explicar su resistencia a la digestión proteolítica y su reconocimiento por el sistema inmunitario innato [73].

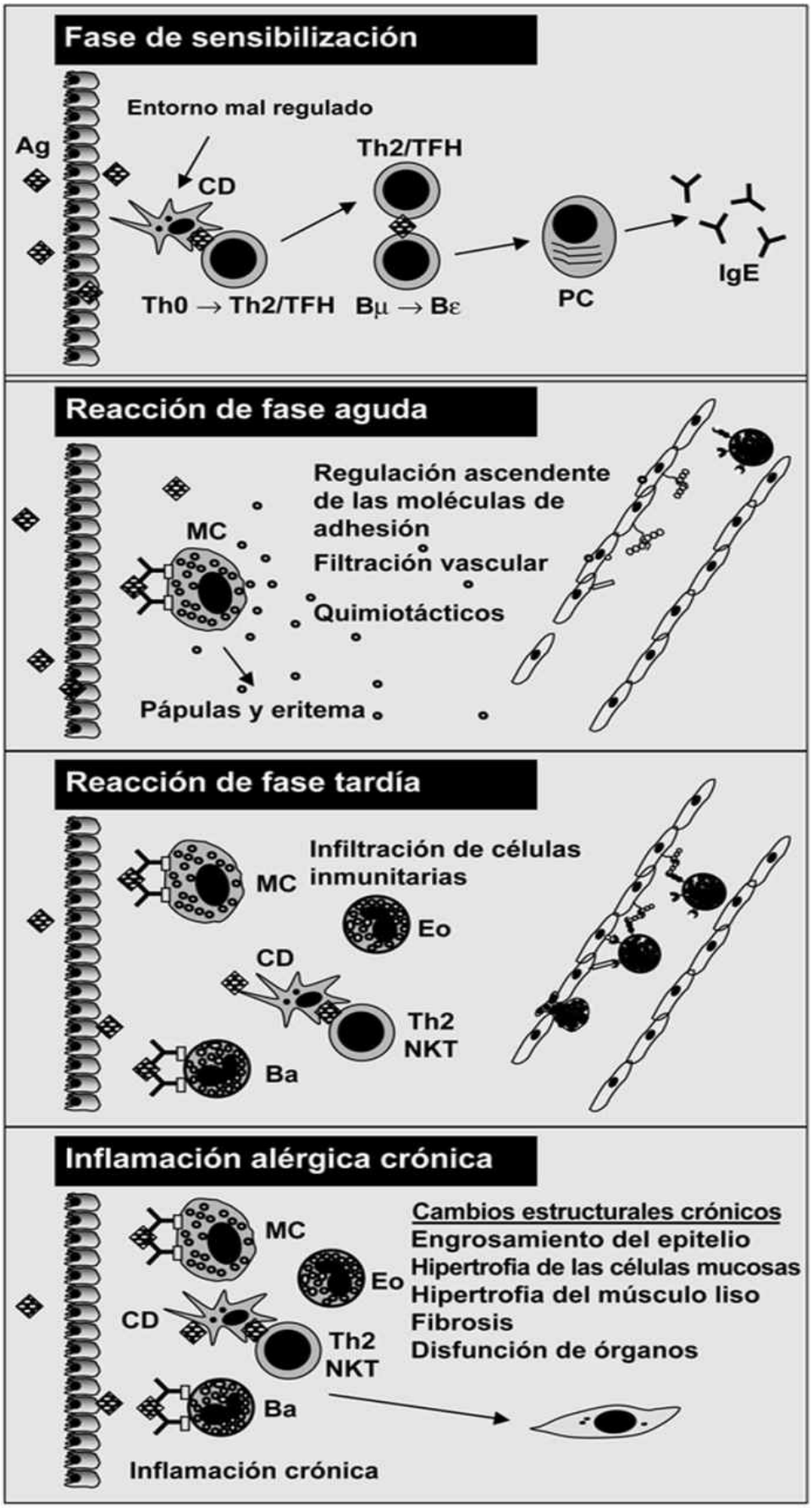
Muchos alérgenos (alimentos) son glucoproteínas, y la glucosilación de las proteínas puede contribuir a la unión a los CLR. Por ejemplo, el Ara h 1 (el principal alérgeno del cacahuete) glucosilado, pero no el desglucosilado, es reconocido por el CLR DCSIGN, lo que da lugar a la activación de las células dendríticas y al cebado posterior de una respuesta de los linfocitos T Th2-sesgada [73,74]. Ara h 1 es un N-glucano que comparte similitudes estructurales con los N-glucanos de los antígenos del huevo de *Schistosoma mansoni,* que son patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP) de Th2 bien estudiados. Varios alérgenos respiratorios, como el alérgeno Der p 2 de los ácaros del polvo, comparten homología estructural y funcional con MD-2, el componente de unión a los LPS del complejo de señalización de TLR4. El Der p 2, junto con dosis bajas de LPS, que suelen estar presentes en los extractos de ácaros del polvo, estimula las citocinas proalérgicas, como GM-CSF, TSLP, IL-25 e IL-33 en las células epiteliales del pulmón, y produce asma alérgica en los ratones [75]. Varios alérgenos tienen funciones enzimáticas, con frecuencia actividades de la proteasa, que facilitan la distribución transepitelial y la difusión del alérgeno, y también la escisión de los receptores celulares, como el ligando de CD40 en los monocitos, CD25 en los linfocitos T, o receptores activados por proteasas (PAR) en tipos de células como las células epiteliales, estromales e inmunitarias. Las consecuencias son la disminución de la producción de la citocina IL-12 antagonista de Th2 en los monocitos, el aumento de la producción de citocinas de tipo Th2 en los linfocitos T, y la producción de citocinas proinflamatorias y con sesgo para Th2 en las células PAR-activadas, como TSLP e IL-33 en las células epiteliales/del estroma e IL-4 en los basófilos [73,76].

En la mayoría de los casos, los alérgenos de las proteínas no promueven directamente la estimulación dependiente del receptor inmunitario innato. Sin embargo, la mayoría de los alérgenos derivan de complejos que pueden

incluir otras moléculas distintas que desencadenan funciones inmunitarias innatas. Por ejemplo, los extractos de cacahuete entero tienen más capacidad para la activación inmunitaria que los alérgenos aislados, lo que puede atribuirse a proteínas que por sí mismas no son alérgenos principales, pero que estimulan las células inmunitarias innatas o activan el complemento. Estas funciones pueden facilitar las respuestas inmunitarias adaptativas y/o actuar sinérgicamente con la activación de las células efectoras dependiente de la IgE y exacerbar las reacciones anafilácticas [73]. Además, los esfingolípidos de la leche de vaca pueden activar las células citolíticas naturales invariables para producir IL-4 e IL-13 [77], y el polen contiene actividad NADPH oxidasa intrínseca, lo que genera especies reactivas de oxígeno (ROS) [78] y/o lípidos bioactivos (fitoprostanos) [79]. Se ha demostrado que la bioactividad intrínseca del polen produce polarización de los linfocitos Th2 e inflamación alérgica de las vías respiratorias. Estos datos indican firmemente que los alérgenos provocan alergias mediante una estrategia de dos señales, en la que la señal 1 desencadena la respuesta innata y la señal 2 es el antígeno específico que interactúa con los receptores de los linfocitos B y T.

Inflamación alérgica

Una vez que un individuo está sensibilizado y se ha formado IgE específica de alérgeno, la exposición recurrente al antígeno induce fácilmente las manifestaciones de la inflamación alérgica y la enfermedad atópica. La inflamación alérgica se debe a una interacción compleja entre varias células inflamatorias, como mastocitos, basófilos, linfocitos, células dendríticas, eosinófilos y células tisulares, orquestada por varios factores de transcripción, en particular NF-κB y GATA3 [80]. La respuesta se ha clasificado en tres fases: 1) reacción de fase aguda o inmediata; 2) reacción de fase tardía, y 3) inflamación alérgica crónica (fig. 2.2).



Ag, antígeno; Ba, basófilo; Bε, linfocito B cebado después del cambio de clase de la IgE; Bμ, linfocito B indiferenciado; CD, célula dendrítica; Eo, eosinófilo; MC, mastocito; NKT, linfocito NKT; PC, plasmocito; TFH, linfocito T colaborador folicular; Th0, linfocito CD4+ indiferenciado; Th2, linfocito Th2.

FIGURA 2.2 Fases de la enfermedad alérgica. Para obtener más información, véase el texto.

Se produce una reacción aguda cuando el alérgeno, después de atravesar la mucosa, se une a la IgE específica de antígeno en la superficie de los mastocitos y los basófilos. Esto induce el entrecruzamiento de FcεRI, lo que da lugar a la liberación de mediadores proinflamatorios, como histamina, eicosanoides y citocinas. Los signos clínicos de la respuesta aguda (pápulas y eritema) se desarrollan en cuestión de segundos a minutos. Una característica particular de la alergia alimentaria intestinal podría ser una «reacción aguda» retardada debido al tiempo que tardan los antígenos de la dieta en pasar a través del esófago y el estómago. Después de la reacción inmediata puede producirse una reacción de fase tardía que comienza a las 4-48 h. Los mediadores derivados de las células cebadas inducen la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, que se unen al ligando en la superficie de los eosinófilos, los basófilos, los linfocitos Th2 y los linfocitos NKT [81]. Esto conduce a la extravasación preferencial de estas células a través de la pared de los vasos en los sitios de inflamación. Su reclutamiento en el órgano diana depende de la producción de una serie de quimiocinas [82]. Dentro del tejido, las células infiltrantes se activan aún más por el entorno inflamatorio y los alérgenos a través del reconocimiento específico del antígeno (IgE en los basófilos y la presentación de antígenos dependiente del CPH de clase II a los linfocitos Th2). Pueden desarrollarse reacciones de fase tardía independientes de la IgE. Se ha observado que el alérgeno alimentario relacionado con el polen de abedul, que pierde su capacidad para unirse a la IgE tras la cocción, pero conserva su potencia estimuladora de los linfocitos T, no induce una reacción de fase aguda, como el síndrome de alergia oral, pero puede inducir una respuesta de fase tardía, como el eccema atópico [81]. La exposición repetida al alérgeno puede producir una respuesta inflamatoria crónica que causa infiltración persistente de mastocitos, eosinófilos, basófilos, linfocitos y células dendríticas. Por otra parte, la inflamación alérgica afecta a las células tisulares, como las células epiteliales, los fibroblastos, las células vasculares y las células del músculo liso de las vías respiratorias, y produce cambios estructurales crónicos del tejido, como células caliciformes e hipertrofia del músculo liso, fibrosis y disfunción de órganos. Los nervios sensitivos están sensibilizados y activados durante la inflamación alérgica y producen síntomas. Existen varios mecanismos antiinflamatorios endógenos, como lípidos y citocinas antiinflamatorios, que pueden ser defectuosos en la enfermedad alérgica, amplificando y perpetuando así la inflamación. Las características clínicas específicas de cada una de las diferentes fases varían según el sitio anatómico afectado (v. fig. 2.2).

Receptores de IgE

La mayor parte de la IgE se une al FcεRI que se expresa en los mastocitos, los basófilos, los monocitos, las células dendríticas, las células de Langerhans, los eosinófilos y las plaquetas (v. tabla 2.1). La IgE monomérica se une al FcεRI con alta afinidad y tiene una velocidad de disociación lenta (semivida de 20 h aproximadamente). El FcεRI está formado por una cadena α de unión a la IgE, una cadena β transmembrana tetraextensible y una cadena γ con enlace disulfuro homodimérica. La cadena β, que solo se expresa en los mastocitos y los basófilos, actúa como un amplificador, y en su ausencia el receptor inicia solamente señales débiles. El entrecruzamiento de FcεRI inicia la señalización mediada a través de los motivos de activación del inmunorreceptor basados en tirosina (ITAM) codificados en las colas citoplásmicas de las cadenas β y γ. Para obtener una descripción detallada de los eventos de señalización a través del FcεRI, consulte las revisiones exhaustivas [83-85]. En pocas palabras, la señalización descendente da lugar a la liberación de calcio intracelular y la activación de la proteína cinasa C (PKC), las rutas de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK), el factor nuclear kappa B (NF-κB), la cinasa fosfoinositol 3 (PI3K) y la fosfolipasa A_2 (PLA_2). En los mastocitos y los basófilos, estos acontecimientos dan lugar a la desgranulación, la generación de metabolitos del ácido araquidónico y el aumento de la expresión de genes que codifican citocinas proinflamatorias y quimiocinas. La unión de la IgE en ausencia del antígeno aumenta la expresión del receptor, induce señales antiapoptósicas y desencadena la producción de citocinas de bajo nivel en los mastocitos [86,87]. La señalización descendente inducida por la unión a la IgE monomérica sigue siendo elusiva. En las células presentadoras de antígeno, se ha demostrado que el FcεRI facilita la presentación de antígenos mediante captura de antígenos dependiente de IgE [36,88].

El receptor de IgE de baja afinidad (FcεRII/CD23) no es un miembro de la superfamilia de las Ig. El CD23 es una proteína integral de membrana de tipo II con un dominio C-lectina en el extremo C-terminal de la secuencia extracelular. El dominio lectina contiene los sitios de unión para todos los ligandos conocidos de CD23, como la IgE, los receptores del complemento CR2, CR3 y CR4 (que también se denominan CD21, CD18-CD11b y CD18-CD11c, respectivamente) y la vitronectina. El CD23 facilita la presentación del antígeno a los linfocitos B y actúa como un regulador de la retroalimentación negativa del cambio de clase de la IgE. En los enterocitos, el CD23 facilita el transporte bidireccional de complejos antígeno-IgE y, por lo tanto, puede participar en el muestreo de antígenos en la luz intestinal [36].

Mastocitos

Los mastocitos están muy distribuidos en todo el organismo, suelen encontrarse alrededor de los vasos sanguíneos, adyacentes a los nervios y en las mucosas. Los progenitores de los mastocitos derivados de la médula ósea migran a través de la sangre periférica a los tejidos, donde se someten a la maduración final bajo la influencia de factores microambientales, locales. El factor de células madre (FCM), que se produce de forma soluble o unido a membrana por los fibroblastos, las células endoteliales y las células del estroma, es el factor esencial tanto para la maduración de los mastocitos como para la supervivencia de los mastocitos maduros [89]. La importancia del FCM y su receptor KIT destaca por el hecho de que los ratones deficientes de KIT básicamente carecen de células cebadas. Los mastocitos maduros son células de vida larga que mantienen la capacidad de crecimiento. En particular la IL-4, pero también la IL-3 y la IL-9, inducen la proliferación de los mastocitos tisulares de forma dependiente del FCM [90-92].

Generalmente, los mastocitos humanos se clasifican según su contenido de proteasa y las marcas ultraestructurales relacionadas de sus gránulos. Los mastocitos que contienen solo triptasa (MC_T) predominan en el pulmón y la mucosa intestinal. Los mastocitos triptasa y quimasa positivos (MC_{TC}) se encuentran principalmente en la piel y la submucosa intestinal. Se ha sugerido que estos subtipos pueden clasificarse aún más de acuerdo con su capacidad de respuesta a ciertos agonistas IgE independientes. Esta heterogeneidad podría reflejar que los mastocitos tienen propiedades bioquímicas y funcionales diferentes dependiendo del sitio anatómico en el que residen y/o los procesos biológicos en los que participan.

Los mastocitos ejercen sus funciones biológicas principalmente por la liberación de mediadores humorales. Los mediadores de los mastocitos, así como de los eosinófilos y los basófilos, pueden clasificarse en tres grupos: 1) mediadores asociados a gránulos de secreción preformados; 2) metabolitos eicosanoides sintetizados *de novo*, y 3) citocinas y quimiocinas que principalmente se sintetizan *de novo*, pero que a veces también se encuentran almacenadas dentro de gránulos de secreción (tabla 2.2). Los mediadores asociados a gránulos de secreción de los mastocitos son principalmente la histamina, proteasas y proteoglucanos. La histamina ejerce sus actividades biológicas de amplio rango a través de la unión a cuatro receptores de histamina (H1-4). Con respecto a la inflamación alérgica, parece que el receptor H1 tiene una importancia especial. Su activación afecta a la función de los vasos sanguíneos (dilatación y aumento de la permeabilidad), los músculos lisos (contracción), las células epiteliales (producción de moco) y los linfocitos Th2 (reclutamiento) [93]. Las proteasas de los mastocitos escinden varias proteínas del huésped, entre ellas los receptores activadores de la proteasa, y se han relacionado con las funciones inmunitarias y no inmunitarias de las células cebadas, como la reparación de tejidos y la

fibrinólisis. Por ejemplo, las proteasas derivadas de los mastocitos escinden toxinas endógenas (endotelina-1, inducida por la infección bacteriana) y exógenas (venenos de serpientes y de abejas) y, por lo tanto, limitan la patología [94,95]. Además, las proteasas de los mastocitos median la escisión de los alérgenos. Esto podría ser un importante bucle de retroalimentación negativa para terminar o debilitar la inflamación alérgica [96]. Los principales metabolitos del ácido araquidónico que producen los mastocitos (y su función principal) son la PGD_2 (contracción del músculo liso, quimiotáctico para los eosinófilos y los linfocitos Th2), el LTC_4 (aumento de la permeabilidad vascular, la producción de moco y la contracción del músculo liso) y el LTB_4 (quimiotáctico para los neutrófilos, los eosinófilos y los linfocitos T) [97]. Los mastocitos producen una gran cantidad de citocinas y quimiocinas. Entre ellas, IL-3, IL-5 e IL-13 parecen ser especialmente importantes en las reacciones alérgicas [98]. Intervienen en el reclutamiento de los basófilos (IL-3) y los eosinófilos (IL-5), el cambio de clase de la IgE, la producción de moco y la hiperreactividad de las vías respiratorias (todo IL-13). Aunque puede detectarse en los mastocitos de los roedores [99], los mastocitos humanos no producen IL-4 o solo pequeñas cantidades [100].

Tabla 2.2

Mediadores de los mastocitos, los eosinófilos y los basófilos.

Mastocitos	
Asociados a gránulos	Histamina, triptasa, quimasa, carboxipeptidasa A, heparina, sulfato de condroitina E, muchas hidrolasas ácidas, catepsina G
Sintetizados *de novo*	LTC_4, LTB_4, PGD_2, PAF
Citocinas/quimiocinas	IL-1β, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-13, IL-16, IL-18, IL-25, TNF-α, TGF-β, GM-CSF, CCL3/MIP-1α, bFGF, VPF/VEGF, y otros
Eosinófilos	
Asociados a gránulos	ECP, NDE (antes denominado EPX), MBP, EPO, CLC
Sintetizados *de novo*	LTC_4, LTB_4, PAF, PGE_1/E_2, tromboxano B_2, metabolitos del oxígeno (H_2O_2, O_2^-)
Citocinas/quimiocinas	IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-18, TNF-α, TGF-α, TGF-β, GM-CSF, CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1α, CCL5/RANTES, CCL11/eotaxina-1, VPF/VEGF, PDGF-B
Basófilos	
Asociados a gránulos	Histamina, sulfato de condroitina A, proteasa neutra con actividad generadora de bradicinina, β-glucuronidasa, elastasa, catepsina, enzima de tipo G, MBP, CLC, granzima B (inducida por IL-3)
Sintetizados *de novo*	LTC_4
Citocinas/quimiocinas	IL-4, IL-13, CCL3/MIP-1α

El entrecruzamiento del FcεRI es el desencadenante más potente para activar los mastocitos para la liberación de las tres clases de mediadores y, por lo tanto, los mastocitos desempeñan una función principal como células efectoras en las reacciones alérgicas dependientes de la IgE (v. tabla 2.1) [89,98]. La desgranulación y la producción de eicosanoides se producen en cuestión de minutos. Las citocinas, si no están almacenadas dentro de los

gránulos, se regulan en especial de forma transcripcional y se producen en 2-6 h [100]. La IL-3, la IL-4 y la IL-5 aumentan las reacciones mediadas por el FcεRI [91,100,101], lo que garantiza un bucle de retroalimentación positiva autocrina y paracrina, porque los principales productores de estas citocinas son los mastocitos (IL-3, IL-5) y, después del reclutamiento, los basófilos (IL-4), los eosinófilos (IL-3, IL-5) y los linfocitos Th2 (IL-4, IL-5) (v. tabla 2.2). La IL-4 induce la producción de IL-5 por los mastocitos incluso en ausencia de entrecruzamiento de la IgE [93]. Por otro lado, se ha demostrado que las citocinas moduladoras centrales de los linfocitos Treg, IL-10 y TGF-β, inducen la apoptosis en los mastocitos (TGF-β) y disminuyen la producción del mediador inducida por FcεRI (IL-10 y TGF-β) [102]. Se han descrito varios factores activadores de mastocitos independientes de la IgE. El FCM, los factores activadores del complemento (C5a), los neuropéptidos (sustancia P), la adenosina, la IgG de entrecruzamiento del FcγRI y varios ligandos del TLR estimulan las funciones efectoras de los mastocitos, pero son considerablemente menos eficaces que las señales mediadas por FcεRI [50].

Teniendo en cuenta los múltiples efectos biológicos de sus mediadores, se pueden proponer varias funciones posibles de los mastocitos *in vivo.* Un modelo «*knock-in*» de mastocitos en ratones ha contribuido considerablemente a la comprensión de la función de los mastocitos en varias patologías. Aparte de las alergias, los últimos estudios señalan que los mastocitos son células efectoras importantes en los modelos autoinmunitarios inducidos por complejos inmunitarios (mediados a través de Fcγ en los mastocitos) [103] y confieren protección contra las infecciones bacterianas agudas [104-106]. Utilizando este modelo *knock-in* de los mastocitos, se ha demostrado que participan en todas las etapas de la inmunopatología en el asma alérgica, que son la fase inmediata, la fase tardía y las reacciones alérgicas crónicas. Las funciones efectoras de los mastocitos dependían principalmente, pero no exclusivamente, de la expresión de FcεRI/FcγRIII [107].

Un campo apasionante de la investigación de los mastocitos es la cuestión de si los mastocitos contribuyen a la instrucción de la respuesta inmunitaria adaptativa y cómo lo hacen. Varias líneas de evidencia indican ahora que los mastocitos producen señales importantes para la activación de las células dendríticas y el cebado de los linfocitos T y B, como citocinas (p. ej., TNF-α) y moléculas coestimuladoras (CD40L, ligando OX40). En un modelo de aloinjerto, los mastocitos fueron absolutamente esenciales en la tolerancia dependiente de los linfocitos Treg. La IL-9 representa el enlace funcional a través del cual los Treg reclutan y activan los mastocitos para mediar la supresión inmunitaria regional [108]. Sin embargo, sigue siendo difícil saber si los mastocitos desempeñan una función (ya sea de activación o de crear tolerancia) durante la fase de sensibilización de las alergias.

A pesar del entusiasmo actual por las múltiples funciones de los mastocitos en los trastornos inmunitarios y la regulación inmunitaria, hay que considerar que es posible que la mayor parte de los datos derivados del

sistema murino, en particular con respecto a las funciones de los mastocitos, no siempre reflejen la situación humana [81]. Por otra parte, muchos datos sobre las funciones de los mastocitos *in vivo* se basan en ratones mutantes deficientes de KIT en mastocitos, mientras que los trabajos recientes en nuevos ratones mutantes sin alteración de la función KIT no pudieron confirmar estas funciones [109]. Estos resultados indican que hay que reconsiderar las funciones fisiológicas esenciales de los mastocitos.

Basófilos

Los basófilos se consideraban los progenitores circulantes de los mastocitos tisulares debido a su morfología y sus características de tinción similares (por su contenido en gránulos basófilos), y a sus propiedades funcionales solapadas. Ahora está generalmente aceptado que los mastocitos y los basófilos se originan a partir de linajes independientes [110-112]. Los basófilos maduran completamente dentro de la médula ósea y posteriormente se liberan a la sangre periférica, donde forman la población más pequeña de los leucocitos (el 0,5-1% de los leucocitos totales, incrementados considerablemente en los pacientes alérgicos). La IL-3 es el factor de crecimiento de basófilos más importante, pero se han identificado otros factores de crecimiento, como IL-5, GM-CSF, NGF y TGF-β [111,112]. Los basófilos entran en el tejido en los sitios de inflamación, y son dirigidos por moléculas de adhesión y factores quimiotácticos [81,113]. Este conjunto de factores de crecimiento y quimiotácticos coincide en gran medida con los factores que promueven el desarrollo y el reclutamiento de los eosinófilos. Esto puede explicar la participación combinada de ambos tipos de células en muchas enfermedades. En contraste con los mastocitos, tanto los basófilos como los eosinófilos son células de vida corta que sobreviven en el tejido solo durante unos días [111,114]. Los basófilos se han detectado especialmente en reacciones alérgicas de fase tardía dentro de la piel y el pulmón, mientras que su participación en las patologías digestivas es, en gran parte, desconocida.

De forma similar a los mastocitos, los basófilos liberan grandes cantidades de histamina y LTC_4, pero no PGD_2, que deriva específicamente de los mastocitos. Los basófilos son una fuente importante de IL-4 e IL-13 [114,115], que pueden liberarse tras la estimulación dependiente o independiente de la IgE. En términos celulares, los basófilos activados producen más IL-4 e IL-13 que cualquier otro tipo de célula. Los basófilos producen un perfil de citocinas mucho más limitado que los mastocitos y los eosinófilos (v. tabla 2.1). Sin embargo, la expresión específica de IL-4, que producen de forma cuestionable los mastocitos y los eosinófilos, indica una función particular de los basófilos en el cebado específico de antígeno de los linfocitos T a los linfocitos Th2 [116], aunque los datos son controvertidos [117]. La interacción entre los basófilos y los linfocitos T no se limita al cebado de los linfocitos T por las citocinas, ya que los basófilos también pueden actuar como células presentadoras de antígeno para una respuesta de Th de tipo 2 inducida por alérgenos [118].

Después del entrecruzamiento de FcεRI, la liberación de histamina y de eicosanoides es casi completa a los 20 min, mientras que la producción de IL-4 e IL-13 sigue un curso de tiempo con una respuesta máxima después de 4 y 20 h, respectivamente. Pueden detectarse pequeñas cantidades de IL-4 (10 $pg/10^6$ basófilos) 5-10 min después de la estimulación, lo que indica que se libera IL-4 preformada [115]. Los secretagogos independientes de la IgE son

las anafilotoxinas C3a y C5a, el factor activador de plaquetas (PAF), la proteína básica principal (MBP) derivada de eosinófilos, citocinas (IL-3, IL-5, GM-CSF) y quimiocinas (MCP-1, -3, eotaxina, RANTES, MIP-1α, IL-8). Es especialmente interesante la observación de que la IL-3, la IL-5 y el GM-CSF solo inducen la liberación de pequeñas cantidades de mediadores, pero aumentan sustancialmente los efectos de casi todos los agonistas dependientes e independientes de la IgE. Parece que esto último es lo más importante, sobre todo en la reacción alérgica de fase tardía que se caracteriza por un aumento de la producción de citocinas, y se ha denominado «cebado basófilo». Se podrían hacer observaciones similares para otras células inflamatorias, como los eosinófilos, lo que indica una forma bastante general de la regulación de las células inflamatorias [114,115]. La IL-33, un miembro de la familia IL-1, es un agente cebador de basófilos y eosinófilos que promueve la inflamación alérgica dependiente de la IgE y la polarización de Th2, probablemente por la activación selectiva de estos dos tipos de granulocitos [119]. En el sistema murino, se ha identificado otro regulador de la proliferación y la función de los basófilos, la citocina linfopoyetina estromal del timo (TSLP), para la que ya se habían descrito polimorfismos genéticos que se asocian a enfermedades atópicas en los seres humanos. La TSLP promueve la basofilia sistémica e induce subtipos de basófilos, lo que fomenta la inflamación mediada por Th2 [120].

Cada vez hay más pruebas de que los basófilos participan en la defensa contra las infecciones por helmintos [121]. Sin embargo, los estudios de basófilos *in vivo* son limitados, porque no existe una cepa de ratones deficiente en basófilos. Mukai et al. demostraron, en una serie de estudios de transferencia formales, que los basófilos, en ausencia de linfocitos T y mastocitos reactivos, inducen una inflamación alérgica retardada dependiente de la IgE, mientras que los mastocitos eran necesarios para la respuesta de la fase inmediata [122].

Se ha discutido la función de la microbiota intestinal en el control de las reacciones alérgicas dependientes de la IgE [57]. A su vez, la alteración de las poblaciones de bacterias comensales, por ejemplo a través del tratamiento antibiótico oral, puede dar lugar a concentraciones séricas elevadas de IgE, aumento de las poblaciones de basófilos y respuestas de linfocitos Th2 mediadas por basófilos exageradas, como demostraron Artis et al. [123]. Este es un gran ejemplo que demuestra la función fundamental de las bacterias comensales intestinales en el control de las reacciones alérgicas dependientes de la IgE. En los ratones, así como en los seres humanos con el síndrome de hiperinmunoglobulinemia E, las concentraciones séricas elevadas de IgE se relacionan con un aumento de las poblaciones de basófilos circulantes. Sin embargo, es probable que el desarrollo de los basófilos, así como las funciones de los linfocitos B, estén regulados por señales bacterianas desconocidas. Estos resultados identifican una ruta, que no se conocía antes, a través de la cual las señales derivadas de las bacterias comensales influyen en la susceptibilidad a la inflamación dependiente de la IgE y la enfermedad

alérgica [123].

Eosinófilos

Los eosinófilos maduran totalmente dentro de la médula ósea y desde allí entran en el torrente sanguíneo. La IL-3, la IL-5 y el GM-CSF son especialmente eficaces en la regulación del crecimiento y la maduración de los eosinófilos. De estos tres, la IL-5 es la más específica y potente [112]. Normalmente, los eosinófilos representan solo el 1-3% de los leucocitos de la sangre periférica, y en condiciones fisiológicas su presencia en los tejidos se limita principalmente a la mucosa digestiva, que forma la mayor reserva de eosinófilos del organismo. En el curso de varias enfermedades, como las alergias, la gastroenteritis eosinófila y la infección por helmintos, los eosinófilos pueden acumularse selectivamente en la sangre periférica o en cualquier tejido [124,125]. El reclutamiento de eosinófilos depende de la producción de varias quimiocinas (p. ej., CCL5/RANTES y CCL11/eotaxina-1, CCL24/eotaxina-2, y CCL26/eotaxina-3). Solo la IL-5 y las eotaxinas regulan selectivamente el tráfico de eosinófilos [125]. El tratamiento anti-IL-5 redujo la eosinofilia tisular en pacientes con asma en un 55%; sin embargo, no afectó a los síntomas [126].

Los eosinófilos secretan una colección de proteínas catiónicas de los gránulos citotóxicos que están presentes en grandes cantidades en las células: proteína catiónica eosinófila (ECP), neurotoxina derivada de eosinófilos (NDE), MBP y peroxidasa eosinófila (POE). Las actividades enzimáticas y varias funciones de estas proteínas se han definido y revisado con detalle [127]. Aparte de sus efectos tóxicos y de la actividad antiviral, estas proteínas activan los mastocitos (POE, MBP), y suprimen la proliferación de linfocitos T (ECP) y la síntesis de inmunoglobulinas (ECP). Los eosinófilos producen varios metabolitos eicosanoides, radicales de oxígeno y varias citocinas/quimiocinas (v. tabla 2.2).

El C5a, el C3a y el PAF causan desgranulación de los eosinófilos, mientras que otros estímulos, como las citocinas IL-3, IL-5 y GM-CSF, no tienen ningún efecto directo o es un efecto débil. Sin embargo, este conjunto de citocinas «ceba» los eosinófilos para aumentar la liberación de mediadores para otros estímulos, incluyendo agonistas que de otro modo son ineficaces [128]. Curiosamente, el PAF que producen los eosinófilos se ha considerado un secretagogo autocrino [126]. Además, las quimiocinas, como los ligandos CCR3, CCL7, CCL13 y CCL11, inducen la desgranulación de los eosinófilos [127]. Los eosinófilos expresan FcαRI, FcγRII y FcγRI (inducibles; v. tabla 2.1), y la IgA y la IgG secretoras son señales intensas para mediar la desgranulación [129], por ejemplo, toxicidad celular dependiente de anticuerpos (o del complemento) contra helmintos. Todavía se está debatiendo la función del FcεRI en los eosinófilos [129]. La activación de los eosinófilos por las citocinas y las inmunoglobulinas es críticamente dependiente de las β2-integrinas, especialmente en la unión de Mac-1 a la ICAM-1 [130], lo que indica que su actividad se silencia en el torrente

sanguíneo.

Existe una evidencia sólida de que los eosinófilos desempeñan una función importante en la defensa contra los helmintos. Esto se apoya en los hallazgos tanto en modelos humanos como animales [127,131]. Además, son células efectoras clave en una serie de trastornos digestivos idiopáticos, evidentemente independientes de la IgE y de los helmintos. Estos trastornos digestivos asociados a eosinófilos (TGAE) pueden manifestarse en cualquier lugar del aparato digestivo y son claramente independientes del síndrome hipereosinófilo que también puede afectar al aparato digestivo. No se conocen del todo los mecanismos subyacentes de los TGAE, por lo que no hay un tratamiento etiológico [132].

Conclusión

Durante las últimas décadas se ha estudiado mucho el cebado de los linfocitos B y los linfocitos Th2 específicos de antígeno, la función de la IgE y el FcεRI, y la biología de las células efectoras alérgicas. Los avances actuales en la comprensión de estos mecanismos inmunológicos fundamentales han conducido al diseño de nuevos abordajes de tratamiento, algunos de los cuales han alcanzado el nivel de estudios clínicos o aprobación [14,126,133]. Apenas estamos empezando a entender la red de regulación del sistema inmunitario, en particular la función de los linfocitos Treg y los anticuerpos específicos de alérgeno «bloqueantes». Todavía tenemos que aprender cómo podemos dirigir el sistema inmunitario hacia una respuesta de tolerancia para introducir estrategias de vacunación más racionales y más seguras [14]. La relación entre los estímulos ambientales y la alergia ha progresado mucho en los últimos años. En particular, la función de la microbiota bacteriana comensal en el intestino parece ser de regulador subestimado de las respuestas de los mastocitos, los basófilos y la IgE.

Un problema específico con respecto a la alergia alimentaria radica en el hecho de que los conceptos fisiopatológicos generales de la alergia se han desarrollado principalmente en sistemas modelo de la atopia no relacionada con los alimentos. Esto se aplica también a este capítulo, en el que se revisan en algunos apartados los datos generados en los estudios de la alergia no alimentaria. Esto se refleja también en el hecho de que los nuevos fármacos suelen estar diseñados para el tratamiento del asma, la rinoconjuntivitis, la dermatitis atópica o la alergia a los insectos, pero rara vez para la alergia alimentaria. La fisiopatología y el tratamiento clínico de la alergia alimentaria podrían considerarse más complejos en comparación con otros trastornos alérgicos, en particular, ya que es difícil acceder al aparato digestivo para su investigación, y los síntomas suelen ser variables e inespecíficos. Por lo tanto, es necesario conocer la inmunopatología específica de la alergia alimentaria y mejorar el abordaje diagnóstico específico de órganos para proporcionar mejores opciones de tratamiento.

Bibliografía

1. Bischoff S, Crowe SE. Gastrointestinal food allergy: new insights into pathophysiology and clinical perspectives. *Gastroenterology*. 2005;128:1089–1113.
2. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:805–819.
3. Fernandez-Rivas M, Bolhaar S, Gonzalez-Mancebo E, et al. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:481–488.
4. Brandtzaeg P. Food allergy: separating the science from the mythology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:380–400.
5. Sansonetti PJ. War and peace at mucosal surfaces. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:953–964.
6. Sellge G, Schnupf P, Sansonetti PJ. Anatomy of the gut barrier and establishment of intestinal homeostasis. In: Sansonetti PJ, ed. *Bacterial Virulence: Basic Principles, Models and Global Approaches*. Wiley-VCH; 2010.
7. Perrier C, Corthesy B. Gut permeability and food allergies. *Clin Exp Allergy*. 2010;41:20–28.
8. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The effect of gastric digestion on food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6:214–219.
9. Ventura MT, Polimeno L, Amoruso AC, et al. Intestinal permeability in patients with adverse reactions to food. *Dig Liver Dis*. 2006;38:732–736.
10. Benard A, Desreumeaux P, Huglo D, et al. Increased intestinal permeability in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97:1173–1178.
11. Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, et al. Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomized study. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;84:72–89.
12. Taylor B, Norman AP, Orgel HA, et al. Transient IgA deficiency and pathogenesis of infantile atopy. *Lancet*. 1973;2:111–113.
13. Husby S, Foged N, Host A, Svehag SE. Passage of dietary antigens into the blood of children with coeliac disease. Quantification and size distribution of absorbed antigens. *Gut*. 1987;28:1062–1072.
14. Larche M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:761–771.
15. Akdis CA. Allergy and hypersensitivity mechanisms of allergic disease. *Curr Opin Immunol*. 2006;18:718–726.
16. Zhou L, Mark MW, Chong A, Littman DR. Plasticity of CD4+ T cell lineage differentiation. *Immunity*. 2009;30:646–655.
17. Pulendran B, David Artis D. New paradigms in type 2 immunity.

Science. 2012;337:431–435.
18. DeLong JH, Simpson KH, Wambre E, James EA, Robinson D, Kwok WW. Ara h 1-reactive T cells in individuals with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1211–1218.
19. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science*. 2011;331:337–341.
20. Mucida D, Park Y, Cheroutre H. From the diet to the nucleus: vitamin A and TGF-beta join efforts at the mucosal interface of the intestine. *Semin Immunol*. 2009;21:14–21.
21. Josefowicz SZ, Niec RE, Kim HY, et al. Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal TH2 inflammation. *Nature*. 2012;482:395–400.
22. Akdis M. Healthy immune response to allergens: T regulatory cells and more. *Curr Opin Immunol*. 2006;18:738–744.
23. Jutel M, Akdis M, Budak F, et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol*. 2003;33:1205–1214.
24. Coffman RL. The origin of TH2 responses. *Science*. 2010;328:1116–1117.
25. Mitre E, Nutman TB. IgE memory: persistence of antigen-specific IgE responses years after treatment of human filarial infections. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:939–945.
26. Shane C. Follicular helper CD4 T cells (TFH). *Annu Rev Immunol*. 2011;29:621–663.
27. Reinhardt R, Liang H, Locksley R. Cytokine-secreting follicular T cells shape the antibody repertoire. *Nat Immunol*. 2009;10:385–393.
28. Wynn TA. Basophils trump dendritic cells as APCs for TH2 responses. *Nat Immunol*. 2009;10:679–681.
29. Talay O, Yan D, Brightbill HD, et al. IgE memory B cells and plasma cells generated through a germinal-center pathway. *Nat Immunol*. 2012;13:396–404.
30. Yang Z, Sullivan BM, Allen CD. Fluorescent in vivo detection reveals that IgE(+) B cells are restrained by an intrinsic cell fate predisposition. *Immunity*. 2012;36:857–872.
31. Coker HA, Durham SR, Gould HJ. Local somatic hypermutation and class switch recombination in the nasal mucosa of allergic rhinitis patients. *J Immunol*. 2003;171:5602–5610.
32. Vieira P, Rajewsky K. The half-lives of serum immunoglobulins in adult mice. *Eur J Immunol*. 1988;18:313–316.
33. Tada T, Okumura K, Platteau B, et al. Half-lives of two types of rat homocytotropic antibodies in circulation and in the skin. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1975;48:116–131.
34. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, et al. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med*. 2004;351:668–674.
35. Radbruch A, Muehlinghaus G, Luger EO, et al. Competence and

competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:741–750.
36. Gould HJ, Sutton BJ, Beavil AJ, et al. The biology of IgE and the basis of allergic disease. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:579–628.
37. Hallstrand TS, Sprenger JD, Agosti JM, et al. Long-term acquisition of allergen-specific IgE and asthma following allogeneic bone marrow transplantation from allergic donors. *Blood*. 2004;104:3086–3090.
38. Rachid R, Umetsu DT. Immunological mechanisms for desensitization and tolerance in food allergy. *Semin Immunopathol*. 2012;34:689–702.
39. Linhart B, Rudolf Valenta R. Vaccines for allergy. *Curr Opin Immunol*. 2012;24: 354–336.
40. Burks AW, Jones SM, Wood RA, et al. Consortium of Food Allergy Research (CoFAR). Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med*. 2012;367:233–243.
41. Jones SM, Pons L, Roberts JL, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:e1–e97.
42. Carballido JM, Carballido-Perrig N, Kagi MK, et al. T cell epitope specificity in human allergic and nonallergic subjects to bee venom phospholipase A2. *J Immunol*. 1993;150:3582–3591.
43. Ejrnaes AM, Svenson M, Lund G, et al. Inhibition of rBet v 1-induced basophil histamine release with specific immunotherapy-induced serum immunoglobulin G: no evidence that FcgammaRIIB signalling is important. *Clin Exp Allergy*. 2006;36:73–82.
44. Strait RT, Morris SC, Finkelman FD. IgG-blocking antibodies inhibit IgE-mediated anaphylaxis in vivo through both antigen interception and Fc gamma RIIb cross-linking. *J Clin Invest*. 2006;116:833–841.
45. Bruhns P, Fremont S, Daeron M. Regulation of allergy by Fc receptors. *Curr Opin Immunol*. 2005;17:662–669.
46. Zhu D, Kepley CL, Zhang K, et al. A chimeric human–cat fusion protein blocks cat-induced allergy. *Nat Med*. 2005;11:446–449.
47. Djurup R, Malling HJ. High IgG4 antibody level is associated with failure of immunotherapy with inhalant allergens. *Clin Allergy*. 1987;17:459–468.
48. James LK, Shamji MH, Walker SM, et al. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:509–516.
49. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th edn. New York: Garland Publishing, a member of the Taylor & Francis Group; 2001.
50. Sellge G, Laffer S, Mierke C, et al. Development of an in vitro system for the study of allergens and allergen-specific immunoglobulin E and immunoglobulin G: Fc epsilon receptor I supercross-linking is a possible new mechanism of immunoglobulin G-dependent enhancement of type I allergic reactions. *Clin Exp Allergy*.

2005;35:774–781.
51. Denepoux S, Eibensteiner PB, Steinberger P, et al. Molecular characterization of human IgG monoclonal antibodies specific for the major birch pollen allergen Bet v 1. Anti-allergen IgG can enhance the anaphylactic reaction. *FEBS Lett*. 2000;465:39–46.
52. van der Neut Kolfschoten M, Schuurman J, Losen M, et al. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science*. 2007;317:1554–1557.
53. Barnes KC. Genomewide association studies in allergy and the influence of ethnicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10:427–433.
54. Vercelli D. Advances in asthma and allergy genetics in 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:267–271.
55. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38:441–446.
56. Vercelli D. Gene–environment interactions in asthma and allergy: the end of the beginning? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10:145–148.
57. McLoughlin RM, Mills KH. Influence of gastrointestinal commensal bacteria on the immune responses that mediate allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1097–1107.
58. Custovic A, Marinho S, Simpson A. Gene–environment interactions in the development of asthma and atopy. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6:301–308.
59. Antó JM, Pinart M, Akdis M, WHO Collaborating Centre on Asthma and Rhinitis (Montpellier), et al. Understanding the complexity of IgE-related phenotypes from childhood to young adulthood: a Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL) seminar. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:943–954.
60. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, GABRIELA Transregio 22 Study Group, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med*. 2011;364:701–709.
61. Renz H, von Mutius E, Brandtzaeg P, Cookson WO, Autenrieth IB, Haller D. Gene–environment interactions in chronic inflammatory disease. *Nat Immunol*. 2011;12:273–277.
62. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell*. 2005;122:107–118.
63. Debarry J, Garn H, Hanuszkiewicz A, et al. Acinetobacter lwoffii and Lactococcus lactis strains isolated from farm cowsheds possess strong allergy-protective properties. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1514–1521.
64. Khosravi A, Mazmanian SK. Breathe easy: microbes protect from

allergies. *Nat Med*. 2012;18:492–494.
65. Boyle RJ, Ismail IH, Kivivuori S, et al. *Lactobacillus* GG treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2011;66:509–516.
66. Simons FE, Shikishima Y, Van Nest G, et al. Selective immune redirection in humans with ragweed allergy by injecting Amb a 1 linked to immunostimulatory DNA. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:1144–1151.
67. von BV, Hermes A, von BR, et al. Allergoid-specific T-cell reaction as a measure of the immunological response to specific immunotherapy (SIT) with a Th1-adjuvanted allergy vaccine. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15:234–241.
68. Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science*. 2002;296:490–494.
69. Hussain R, Poindexter RW, Ottesen EA. Control of allergic reactivity in human filariasis. Predominant localization of blocking antibody to the IgG4 subclass. *J Immunol*. 1992;148:2731–2737.
70. Martino DJ, Prescott SL. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease. *Allergy*. 2010;65:7–15.
71. Marsh LM, Pfefferle PI, Pinkenburg O, Renz H. Maternal signals for progeny prevention against allergy and asthma. *Cell Mol Life Sci*. 2011;68:1851–1862.
72. Michel S, Busato F, Genuneit J, PASTURE study group, et al. Farm exposure and time trends in early childhood may influence DNA methylation in genes related to asthma and allergy. *Allergy*. 2013;68:355–364.
73. Ruiter B, Shreffler WG. Innate immunostimulatory properties of allergens and their relevance to food allergy. *Semin Immunopathol*. 2012;34:617–632.
74. Shreffler WG, Castro RR, Kucuk ZY, et al. The major glycoprotein allergen from Arachis hypogaea, Ara h 1, is a ligand of dendritic cell-specific ICAM-grabbing nonintegrin and acts as a Th2 adjuvant in vitro. *J Immunol*. 2006;177:3677–3685.
75. Trompette A, Divanovic S, Visintin A, et al. Allergenicity resulting from functional mimicry of a Toll-like receptor complex protein. *Nature*. 2009;457:585–589.
76. Sokol CL, Barton GM, Farrr AG, Medzhitov R. A mechanism for the initiation of allergen-induced T helper type 2 responses. *Nat Immunol*. 2008;9:310–318.
77. Jyonouchi S, Abraham V, Orange JS, et al. Invariant natural killer T cells from children with versus without food allergy exhibit differential responsiveness to milk-derived sphingomyelin. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:e13.
78. Boldogh I, Bacsi A, Choudhury BK, et al. ROS generated by pollen

NADPH oxidase provide a signal that augments antigen-induced allergic airway inflammation. *J Clin Invest*. 2005;115:2169–2179.
79. Traidl-Hoffmann C, Mariani V, Hochrein H, et al. Pollen-associated phytoprostanes inhibit dendritic cell interleukin-12 production and augment T helper type 2 cell polarization. *J Exp Med*. 2005;201:627–636.
80. Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunol Rev*. 2011;242:31–50.
81. Bohle B, Zwolfer B, Heratizadeh A, et al. Cooking birch pollen-related food: divergent consequences for IgE- and T cell-mediated reactivity in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:242–249.
82. Bochner BS, Schleimer RP. Mast cells, basophils, and eosinophils: distinct but overlapping pathways for recruitment. *Immunol Rev*. 2001;179:5–15.
83. Rivera J, Fierro NA, Olivera A, Suzuki R. New insights on mast cell activation via the high affinity receptor for IgE. *Adv Immunol*. 2008;98:85–120.
84. Wu LC. Immunoglobulin E receptor signaling and asthma. *J Biol Chem*. 2011;286:32891–32897.
85. MacGlashan Jr DW. IgE-dependent signaling as a therapeutic target for allergies. *Trends Pharmacol Sci*. 2012;33:502–509.
86. Matsuda K, Piliponsky AM, Iikura M, et al. Monomeric IgE enhances human mast cell chemokine production: IL-4 augments and dexamethasone suppresses the response. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1357–1363.
87. Kalesnikoff J, Huber M, Lam V, et al. Monomeric IgE stimulates signaling pathways in mast cells that lead to cytokine production and cell survival. *Immunity*. 2001;14:801–811.
88. Würtzen PA, Lund G, Lund K, Arvidsson M, Rak S, Ipsen H. A double-blind placebo-controlled birch allergy vaccination study II: correlation between inhibition of IgE binding, histamine release and facilitated allergen presentation. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1290–1301.
89. Bischoff SC. Role of mast cells in allergic and non-allergic immune responses: comparison of human and murine data. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:93–104.
90. Bischoff SC, Sellge G, Lorentz A, et al. IL-4 enhances proliferation and mediator release in mature human mast cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:8080–8085.
91. Gebhardt T, Sellge G, Lorentz A, et al. Cultured human intestinal mast cells express functional IL-3 receptors and respond to IL-3 by enhancing growth and IgE receptor-dependent mediator release. *Eur J Immunol*. 2002;32:2308–2316.
92. Kearley J, Erjefalt JS, Andersson C, et al. IL-9 governs allergen-induced mast cell numbers in the lung and chronic remodeling of the airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:865–875.

93. Akdis CA, Jutel M, Akdis M. Regulatory effects of histamine and histamine receptor expression in human allergic immune responses. *Chem Immunol Allergy*. 2008;94:67–82.
94. Maurer M, Wedemeyer J, Metz M, et al. Mast cells promote homeostasis by limiting endothelin-1-induced toxicity. *Nature*. 2004;432:512–516.
95. Metz M, Piliponsky AM, Chen CC, et al. Mast cells can enhance resistance to snake and honeybee venoms. *Science*. 2006;313:526–530.
96. Rauter I, Krauth MT, Flicker S, et al. Allergen cleavage by effector cell-derived proteases regulates allergic inflammation. *FASEB J*. 2006;20:967–969.
97. Boyce JA. Mast cells and eicosanoid mediators: a system of reciprocal paracrine and autocrine regulation. *Immunol Rev*. 2007;217:168–185.
98. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med*. 2012;18:693–704.
99. Plaut M, Pierce JH, Watson CJ, et al. Mast cell lines produce lymphokines in response to cross-linkage of Fc epsilon RI or to calcium ionophores. *Nature*. 1989;339:64–67.
100. Lorentz A, Schwengberg S, Sellge G, et al. Human intestinal mast cells are capable of producing different cytokine profiles: role of IgE receptor cross-linking and IL-4. *J Immunol*. 2000;164:43–48.
101. Ochi H, De Jesus NH, Hsieh FH, et al. IL-4 and -5 prime human mast cells for different profiles of IgE-dependent cytokine production. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:10509–10513.
102. Gebhardt T, Lorentz A, Detmer F, et al. Growth, phenotype, and function of human intestinal mast cells are tightly regulated by transforming growth factor beta1. *Gut*. 2005;54:928–934.
103. Benoist C, Mathis D. Mast cells in autoimmune disease. *Nature*. 2002;420:875–878.
104. Bischoff SC. Physiological and pathophysiological functions of intestinal mast cells. *Semin Immunopathol*. 2009;31:185–205.
105. Moon TC, St Laurent CD, Morris KE, et al. Advances in mast cell biology: new understanding of heterogeneity and function. *Mucosal Immunol*. 2010;3:111–128.
106. Hofmann AM, Abraham SN. New roles for mast cells in pathogen defense and allergic disease. *Discov Med*. 2010;9:79–83.
107. Yu M, Tsai M, Tam SY, et al. Mast cells can promote the development of multiple features of chronic asthma in mice. *J Clin Invest*. 2006;116:1633–1641.
108. Lu LF, Lind EF, Gondek DC, et al. Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance. *Nature*. 2006;442:997–1002.
109. Rodewald HR, Feyerabend TB. Widespread immunological functions of mast cells: fact or fiction? *Immunity*. 2012;37:13–24.
110. Falcone FH, Knol EF, Gibbs BF. The role of basophils in the

pathogenesis of allergic disease. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:939–947.
111. Siracusa MC, Perrigoue JG, Comeau MR, Artis D. New paradigms in basophil development, regulation and function. *Immunol Cell Biol*. 2010;88:275–284.
112. Gauvreau GM, Ellis AK, Denburg JA. Haemopoietic processes in allergic disease: eosinophil/basophil development. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:1297–1306.
113. Lim LH, Burdick MM, Hudson SA, et al. Stimulation of human endothelium with IL-3 induces selective basophil accumulation in vitro. *J Immunol*. 2006;176:5346–5353.
114. Schroeder JT. Basophils: emerging roles in the pathogenesis of allergic disease. *Immunol Rev*. 2011;242:144–160.
115. Ochensberger B, Tassera L, Bifrare D, Rihs S, Dahinden CA. Regulation of cytokine expression and leukotriene formation in human basophils by growth factors, chemokines and chemotactic agonists. *Eur J Immunol*. 1999;29:11–22.
116. Oh K, Shen T, Le GG, Min B. Induction of Th2 type immunity in a mouse system reveals a novel immunoregulatory role of basophils. *Blood*. 2007;109:2921–2927.
117. Sullivan BM, Liang HE, Bando JK, et al. Genetic analysis of basophil function in vivo. *Nat Immunol*. 2011;12:527–535.
118. Sokol CL, Chu NQ, Yu S, Nish SA, Laufer TM, Medzhitov R. Basophils function as antigen-presenting cells for an allergen-induced T helper type 2 response. *Nat Immunol*. 2009;10:713–720.
119. Pecaric-Petkovic T, Didichenko SA, Kaempfer S, Spiegl N, Dahinden CA. Human basophils and eosinophils are the direct target leukocytes of the novel IL-1 family member IL-33. *Blood*. 2009;113:1526–1534.
120. Siracusa MC, Saenz SA, Hill DA, et al. TSLP promotes interleukin-3-independent basophil haematopoiesis and type 2 inflammation. *Nature*. 2011;477:229–233.
121. Mitre E, Nutman TB. Basophils, basophilia and helminth infections. *Chem Immunol Allergy*. 2006;90:141–156.
122. Mukai K, Matsuoka K, Taya C, et al. Basophils play a critical role in the development of IgE-mediated chronic allergic inflammation independently of T cells and mast cells. *Immunity*. 2005;23:191–202.
123. Hill DA, Siracusa MC, Abt MC, et al. Commensal bacteria-derived signals regulate basophil hematopoiesis and allergic inflammation. *Nat Med*. 2012;18:538–546.
124. Kato M, Kephart GM, Morikawa A, Gleich GJ. Eosinophil infiltration and degranulation in normal human tissues: evidence for eosinophil degranulation in normal gastrointestinal tract. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001;125:55–58.
125. Blanchard C, Rothenberg ME. Biology of the eosinophil. *Adv Immunol*. 2009;101:81–121.
126. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, et al. Effects of an interleukin-5

blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*. 2000;356:2144–2148.
127. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:9–22.
128. Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:651–663.
129. Muraki M, Gleich GJ, Kita H. Antigen-specific IgG and IgA, but not IgE, activate the effector functions of eosinophils in the presence of antigen. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154:119–127.
130. Horie S, Kita H. CD11b/CD18 (Mac-1) is required for degranulation of human eosinophils induced by human recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and platelet-activating factor. *J Immunol*. 1994;152:5457–5467.
131. Klion AD, Nutman TB. The role of eosinophils in host defense against helminth parasites. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:30–37.
132. Powell N, Walker MM, Talley NJ. Gastrointestinal eosinophils in health, disease and functional disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:146–156.
133. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:184–190.

Bases inmunológicas de las reacciones no mediadas por IgE

Ashraf Uzzaman[1]

Hirsh D. Komarow[2]

[1] *Saline Allergy Asthma Sinus Specialists, Saline, MI, USA*

[2] *Laboratory of Allergic Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA*

Conceptos clave

- Los factores genéticos, ambientales y del desarrollo, así como las propiedades antigénicas de las proteínas de los alimentos, influyen en el desarrollo de las alergias alimentarias.
- La barrera mucosa, junto con las partes innata y adaptativa del sistema inmunitario, constituye la defensa del aparato digestivo contra los antígenos luminales.
- La captación y el transporte de los antígenos luminales se ven facilitados por las células epiteliales intestinales, las células M y las células dendríticas, donde posteriormente se presentan a las células T en asociación con moléculas del CPH de clase II.
- La tolerancia oral es una actividad fisiológica, «activa» de no respuesta a un antígeno detectado, y un fracaso de la tolerancia oral produce reacciones inmunológicas alimentarias.

- La celiaquía es el resultado de una respuesta inmunológica aberrante a la gliadina de la dieta mediante un mecanismo no mediado por IgE.
- La esofagitis eosinófila es una enfermedad crónica, mixta, mediada y no mediada por IgE, que se cree que está dirigida por una respuesta inmunitaria aberrante y se manifiesta clínicamente como disfunción esofágica e histológicamente como inflamación tisular eosinófila dominante.

Introducción

El primer informe auténtico de la hipersensibilidad alimentaria tiene más de 2.300 años y se atribuye a Hipócrates por su observación de que existen diferencias individuales en las reacciones a la leche [1,2]. Cuantitativamente, las proteínas de los alimentos representan uno de los mayores desafíos antigénicos a los que se enfrenta el sistema inmunitario humano [3]. Sin embargo, solo un pequeño número de alimentos producen la mayoría de las respuestas inmunitarias anormales. Estas respuestas alimentarias anormales pueden clasificarse en tóxicas, como a los contaminantes de los alimentos que no dependen de la susceptibilidad individual, y no tóxicas, que dependen de la susceptibilidad individual. Las respuestas no tóxicas pueden dividirse en no inmunomediadas, como la intolerancia alimentaria a la lactosa, e inmunomediadas, como la alergia alimentaria. A su vez, los mecanismos de las reacciones adversas inmunomediadas pueden dividirse en respuestas inmediatas o mediadas por IgE y retardadas o no mediadas por IgE [4,5]. Además, varias enfermedades tienen una patogenia mixta, mediada y no mediada por IgE, que en lo sucesivo se denominarán mixtas, como la esofagitis eosinófila (EE). En consonancia con el aumento global de la prevalencia de las enfermedades atópicas, se ha producido un aumento significativo de las alergias alimentarias mixtas [6,7].

En este capítulo se ofrece una visión global de las bases inmunológicas de los mecanismos no mediados por IgE, así como de los mecanismos mediados por IgE mixtos, de la alergia alimentaria. Se explican detalladamente los factores que afectan al desarrollo de la alergia alimentaria, la anatomía inmunológica y los mecanismos de defensa del intestino que impiden el desarrollo de la alergia alimentaria, el procesamiento de los antígenos de los alimentos entéricos y su presentación a las células inmunocompetentes del tubo digestivo, y las células efectoras y los mediadores inflamatorios críticos para la propagación y las consecuencias de las reacciones alimentarias anormales.

Desarrollo de la alergia alimentaria

Los factores genéticos, ambientales y del desarrollo, así como una serie de características antigénicas de las proteínas de los alimentos, influyen en el desarrollo de la alergia alimentaria. Los factores genéticos, como los antecedentes familiares de enfermedad atópica [8], y los polimorfismos genéticos [9] están relacionados. La exposición temprana a la infección [10,11], crecer en un medio rural manteniendo contacto con animales [12,13], y los microorganismos comensales [14] y patógenos del tubo digestivo son factores ambientales que se relacionan con la sensibilización atópica reducida [15-18]. Los factores del desarrollo, como la inmadurez de la mucosa y del sistema inmunitario intestinal en los bebés y en los niños, parecen contribuir al desarrollo de la alergia alimentaria [19]. Además, las características antigénicas de las proteínas de los alimentos también influyen en su aparición.

La base genética de las alergias alimentarias mediadas por IgE se ha descrito con más profundidad [20-25] que la de las alergias alimentarias mixtas y no mediadas por IgE [26-28]. Los estudios de grupos familiares, los estudios de gemelos y el aislamiento de los polimorfismos genéticos ilustran las influencias genéticas en las enfermedades no mediadas por IgE. Por ejemplo, la celiaquía, una alergia alimentaria no mediada por IgE prototípica, muestra agrupación familiar [29,30] y una tasa alta de concordancia de alrededor del 75% en los gemelos monocigóticos [31,32]. También se ha demostrado que esta enfermedad se asocia a dos moléculas DQ convencionales, HLA-DQ2 y HLA-DQ8 [27,28,33,34]. Los estudios que demuestran la contribución genética de la región HLA en la agrupación familiar de la celiaquía indican que los haplotipos HLA son una característica importante de la base genética para el desarrollo de esta enfermedad [35]. Más recientemente, los estudios de asociación del genoma completo han identificado nuevos *loci* asociados al riesgo de enfermedad [36]. También se han hecho asociaciones genéticas con la enfermedad en la EE, en la que se produce agrupación familiar, y se ha informado de la observación de un polimorfismo de un solo nucleótido en el gen eotaxina-3 humano [26]. Por otra parte, los análisis de todo el genoma han relacionado el cromosoma 5q22 con la patogenia de la EE, y se ha identificado la linfopoyetina estromal del timo (TSLP) como el gen candidato más probable. La TSLP es una citocina que participa en la diferenciación de los linfocitos Th2 y se sobreexpresa en las biopsias esofágicas de los individuos con EE [37]. También se ha observado que una variante frecuente de la deleción del gen de la filagrina (2282del4) se sobreexpresa en los individuos con EE en comparación con los controles, y parece que es independiente de la presencia de dermatitis atópica [38]. Se ha demostrado que los individuos con ciertas variantes genéticas en la región promotora de TGF-β1 responden mejor al tratamiento con corticoesteroides tópicos [39]. Estos hallazgos en la EE ayudan a identificar el

riesgo y la susceptibilidad genéticos [8].

Varios factores ambientales influyen en el desarrollo de la alergia [40]. Los estudios demuestran que la mejora de las condiciones sociales conduce a unas condiciones de vida más «sanitarias», lo que puede aumentar el riesgo de desarrollar alergias, entre ellas las alimentarias [41,42]. También se ha informado de una función dominante de las exposiciones ambientales tempranas en el desarrollo de la tolerancia inmunitaria. Criarse en una granja, en especial en contacto con los animales y el ganado, parece que otorga una protección relativa contra el desarrollo de alergias [43,44]. En un estudio se documentó una disminución de la prevalencia de la sensibilización alérgica en los niños que crecen en granjas en comparación con sus homólogos que residen en las mismas regiones geográficas [45], y un posible efecto protector de estas exposiciones durante el embarazo [46]. La exposición a la infección también puede aumentar las manifestaciones alérgicas [47,48]. Estas observaciones son la base de la «hipótesis de la higiene». Así, parece que la herencia de los trastornos eosinófilos primarios es multifactorial, con una interacción entre los factores genéticos y ambientales, y donde una mayoría de las personas son atópicas [49] y muestran una mejoría sintomática cuando los alimentos responsables se eliminan de la dieta [50].

Tanto los microorganismos intestinales comensales como patógenos estimulan a los linfocitos B y T locales para inducir el desarrollo normal del sistema inmunitario de la mucosa digestiva. Los animales criados en un entorno libre de gérmenes tienen subdesarrollado el sistema inmunitario de la mucosa digestiva [51,52]. Las células epiteliales intestinales (CEI) contienen lectinas, adhesinas, proteínas de la familia del dominio de oligomerización unido a nucleótidos (NOD) y receptores de tipo *toll* (TLR), que reconocen y responden a los motivos víricos y bacterianos y secretan quimiocinas, como la IL-8, la proteína activadora de neutrófilos epitelial 78 y la proteína inflamatoria de macrófagos 3α (MIP3α); y citocinas, como IL-18, IL-7, IL-15, el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, IL-6, y el factor de crecimiento transformante β (TGF-β). Este proceso parece crítico para el desarrollo del sistema inmunitario de la mucosa, tanto innato como adaptativo [53,54].

Se ha demostrado la regulación ascendente de las citocinas en enfermedades inflamatorias del intestino [55], y la secreción aberrante de quimiocinas, como la IL-15, en respuesta al péptido de gliadina desempeña una función crítica en la patogenia de la celiaquía. También hay evidencias de que se producen TH17 y respuestas de TH1 durante la celiaquía activa [56]. Se ha propuesto que las alteraciones de la flora intestinal, junto con la interrupción de la barrera intestinal y la alteración de la inmunidad innata de la mucosa causada por microorganismos patógenos entéricos, contribuyen al desarrollo de la alergia alimentaria. Los microorganismos digestivos participan de forma parecida en la patogenia de la esofagitis por reflujo [57], la gastritis, las úlceras gástricas [58] y la diarrea infecciosa [59]. Todos estos trastornos se caracterizan por alteraciones de la barrera intestinal que

producen irregularidades de la permeabilidad y el transporte de antígenos a través del epitelio digestivo, lo que tal vez fomenta el desarrollo de la alergia alimentaria.

En los lactantes, la inmadurez relativa del sistema inmunitario de la mucosa digestiva y de sus funciones de barrera contribuye a la patogenia de la alergia alimentaria [1]. La inmadurez del sistema inmunitario de la mucosa se asocia a una producción basal de ácido gástrico y a niveles relativamente bajos de actividad proteolítica. Estas condiciones hacen que disminuya la degradación luminal del antígeno, por lo que aumenta su absorción, así como la absorción de moléculas antigénicas grandes que interactúan con el sistema inmunitario de la mucosa [60].

La edad a la que un alimento en particular se introduce en la dieta puede estar relacionada con el desarrollo de una alergia alimentaria. No está claro cuál es el momento más adecuado para la introducción de alimentos alérgenos, como los cacahuetes. Los últimos estudios indican que el consumo temprano de cacahuetes en dosis altas durante la infancia puede conducir a una menor incidencia de la alergia a este alimento [61]. Las características antigénicas de las proteínas de los alimentos también pueden contribuir a las alergias a alimentos específicos [62]. Las características físicas de las proteínas de los alimentos, como su tamaño, su abundancia relativa [63] y la resistencia a la desnaturalización ácida y enzimática y a la digestión [64], su inmunogenicidad y el método por el que se presentan a los linfocitos T, son determinantes clave del potencial antigénico [65]. Las proteínas de los alimentos alérgenos también tienden a ser resistentes al procesamiento de los alimentos, como el calentamiento, y a la degradación ácida y la digestión en el aparato digestivo [66].

Anatomía del intestino

Los componentes anatómicos principales que se relacionan con las respuestas inmunológicas en el aparato digestivo son el moco, el glucocáliz, las microvellosidades, la capa epitelial, la lámina propia, la muscular de la mucosa y el tejido linfoide asociado al intestino (GALT) (fig. 3.1). La capa de moco está formada por mucina, proteínas libres y sales dializables, y tiene un 95% de agua. Forma una capa de gel mucoso adherente sobre las células epiteliales y crea un pH casi neutro en la superficie epitelial. Es resistente a la digestión ácida y proteolítica, y protege así la mucosa subyacente [67]. Internamente a la capa de moco se encuentra la capa de la superficie celular, el glucocáliz, que se compone principalmente de hidratos de carbono y contiene varias enzimas, como enteropeptidasas, dipeptidasas y disacaridasas, y proteínas no enzimáticas, que son esenciales para la digestión terminal de los alimentos y la absorción de nutrientes [68,69]. Luminar a las células epiteliales y por debajo del glucocáliz hay microvellosidades densas, que aumentan la superficie de absorción [70]. La capa epitelial es única y está formada por células cilíndricas. Junto con el moco luminal, esta capa actúa como la separación primaria entre el sistema inmunitario de la mucosa digestiva y la microbiota y las proteínas de los alimentos en el intestino [71]. El epitelio también contiene células mucosas caliciformes, células epiteliales de las criptas indiferenciadas y linfocitos intraepiteliales, que tienen funciones únicas e integradas (v. fig. 3.1a). Las CEI están vinculadas por uniones estrechas en sus superficies apicales, que actúan como una barrera selectiva para evitar la entrada de virus dañinos, bacterias y antígenos mientras permiten el transporte de los nutrientes esenciales [72].

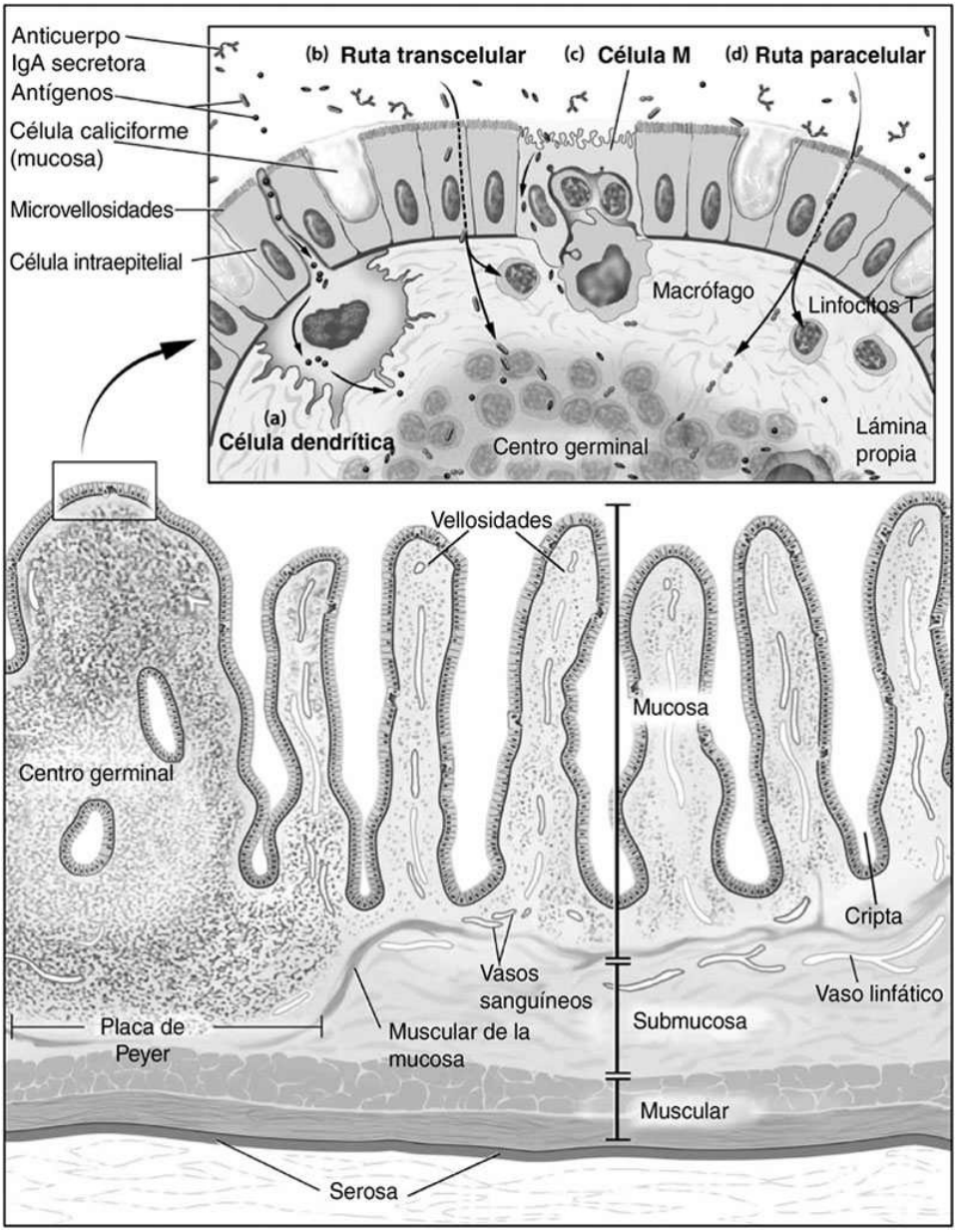


FIGURA 3.1 Ultraestructura de la pared digestiva que ilustra algunas de sus características físicas, que comprenden los factores intrínsecos de los mecanismos de defensa. (Recuadro) Rutas de captación de antígenos en el intestino: (a) las células dendríticas extienden pedicelos para comprobar la presencia de antígenos luminales; (b) captación de antígenos a través de la superficie apical de las CEI; (c) captación de antígenos por las células M, que posteriormente los liberan en los centros germinales, (d) captación del antígeno a través de las uniones estrechas de las CEI.

La lámina propia es una capa de tejido conjuntivo y de apoyo entre la membrana basal sobre la que se encuentra el epitelio y la muscular de la mucosa subyacente. Contiene un número significativo de células inmunocompetentes adaptativas e innatas: células dendríticas, linfocitos T (predominantemente CD4 y células TCR$\alpha\beta$+), plasmocitos productores (que producen principalmente IgA), eosinófilos, macrófagos y mastocitos [73]. La microbiota intestinal contribuye a la digestión intestinal, estimula la inmunidad de la mucosa del intestino y proporciona un sustrato de nutrientes para el huésped. Los patógenos invasores compiten por estos

nutrientes, lo que provoca cambios de la composición de las bacterias comensales y de la susceptibilidad a la infección. Los ácidos grasos de cadena corta influyen en la patogenia intestinal y la microbiota determina su composición [74].

Se considera que el sistema inmunitario del tubo digestivo, que reside dentro de la capa de la mucosa, es el órgano inmunológico más grande del cuerpo [71]. Los seres humanos tienen un sistema inmunitario intestinal bien desarrollado a las 19 semanas de gestación, similar a la mayoría de los tejidos linfoides. El GALT es mayor en los niños que en los adultos, y consta de folículos y células linfoides. Los folículos linfoides se distribuyen dentro de la pared del aparato digestivo como placas de Peyer y también como folículos linfoides solitarios en el intestino delgado [75,76]. Las células linfoides están presentes de forma difusa en el epitelio como linfocitos intraepiteliales, dentro de la lámina propia y en las placas de Peyer [77]. Las placas de Peyer sirven como sitios de muestreo de antígenos para el sistema inmunitario intestinal. Cada placa de Peyer se compone de muchos folículos, y cada folículo se compone de un centro germinal central. El centro germinal se desarrolla después de la exposición antigénica en el nacimiento [78] y se compone de linfocitos B rodeados por un número de linfocitos T [79]. Cubriendo el folículo se encuentra una región abovedada formada por el epitelio asociado al folículo (v. fig. 3.1), que contiene las células especializadas con micropliegues (células M) [80,81]. Las células M derivan de las CEI y tienen micropliegues en su superficie luminal, a diferencia de las células epiteliales, que poseen microvellosidades [82]. Las células M facilitan la captación de antígenos desde el lumen intestinal y los presentan a las células dendríticas y los macrófagos que se encuentran por debajo del epitelio asociado a los folículos. En el intestino delgado se han descrito agregados de tejido linfoide adicionales, que comprenden folículos linfoides de la mucosa aislados y agregaciones linfoides de la submucosa que se cree que son folículos aislados de las placas de Peyer [83]. El apéndice es un componente importante del GALT. Está organizado en un gran número de folículos linfoides repetidos que son morfológicamente similares a los que hay en las placas de Peyer [84].

En el colon, puede haber folículos linfoides como complejos glandulares linfoides que se organizan como estructuras linfoides [85] y parecen estar íntimamente asociados al epitelio luminal. Estos complejos se localizan en los puntos de defectos de la muscular de la mucosa y consisten en agregados esféricos compactos de linfocitos situados por debajo de la muscular de la mucosa. Estos complejos también están en contacto con una colección menos circunscrita de linfocitos situados dentro de la lámina propia del colon. Pueden encontrarse folículos linfoides individuales dentro de la submucosa y la lámina propia del colon, y son más abundantes en el recto [86]. Los tipos de células presentes en estos complejos glandulares linfoides, como células dendríticas, linfocitos T y B, macrófagos y células epiteliales, tienen características ultraestructurales similares a las de las células M y son

parecidas a las células que existen en los complejos linfoepiteliales del intestino delgado [85].

Mecanismos de defensa

En esencia, el epitelio digestivo actúa como un controlador de acceso que permite el paso de los nutrientes esenciales necesarios para el crecimiento y el desarrollo, y mantiene al mismo tiempo una barrera eficaz contra proteínas de los alimentos y los microorganismos comensales y patógenos. La barrera de la mucosa, junto con los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, constituye la defensa primaria del huésped en el aparato digestivo. El sistema inmunitario innato proporciona protección mediante mecanismos de barrera, mientras que el sistema inmunitario adaptativo impide que se produzcan respuestas inmunitarias indiscriminadas frente a antígenos inocuos [87].

Cuando se alteran estos mecanismos de defensa, puede producirse una respuesta inmunitaria anormal, que en algunos procesos patológicos puede desencadenarse por pequeñas cantidades de proteínas entéricas de la dieta no degradadas, absorbidas residuales [88]. El sistema de defensa digestivo también puede dividirse en factores extrínsecos, que son características que limitan la cantidad de antígeno que puede alcanzar la superficie epitelial, y factores intrínsecos, que son características de las barreras físicas de la pared digestiva. Al parecer, estos factores extrínsecos e intrínsecos actúan sinérgicamente para limitar la absorción de los antígenos de los alimentos.

Los factores extrínsecos consisten en la proteólisis de las proteínas de los alimentos, la acidez digestiva, la producción de moco, el peristaltismo y la IgA secretora. El estómago produce enzimas proteolíticas, como pepsina y papaína, mientras que el intestino delgado contiene tripsina, quimotripsina y proteasas pancreáticas que producen desnaturalización y degradación de las proteínas y alteran los epítopos necesarios para el reconocimiento inmunológico [62,64]. Varias enfermedades y los efectos de algunos fármacos disminuyen la acidez gástrica, lo que puede facilitar el aumento de la absorción de antígenos [89]. En los pacientes con fibrosis quística que tienen deficiencias de las enzimas pancreáticas puede aumentar la absorción de antígenos [90]. La mucosidad, junto con la actividad peristáltica del intestino, impide el acceso de los antígenos de los alimentos. Las ondas peristálticas mezclan el moco con los antígenos de los alimentos, lo que limita la interacción con la superficie epitelial de absorción y la subsiguiente captación [91]. Las ondas peristálticas del intestino grueso son menos numerosas y menos vigorosas que las del intestino delgado, y pueden fomentar la absorción de antígenos de los alimentos [92]. Los anticuerpos secretores proporcionan la barrera inmunológica dentro de la luz intestinal. Parece que la leche materna, especialmente el calostro, activa y aumenta la producción de IgA secretora, la mayoría de la cual permanece dentro de la luz intestinal [93,94]. La IgA luminal se une a los antígenos alimentarios y acelera su transporte dentro del aparato digestivo [95]. También puede actuar como un receptor de la superficie celular y unirse a antígenos de los alimentos, lo que facilita su transporte en las células epiteliales, donde estos antígenos se

digieren dentro de los fagolisosomas [96,97].

La barrera intrínseca consta de microvellosidades y CEI con sus uniones estrechas, orgánulos intracelulares y enzimas proteolíticas. Los antígenos de los alimentos deben maniobrar a través de los componentes de la barrera extrínseca antes de entrar en contacto con la barrera intrínseca. Las microvellosidades abundantes, que cubren la superficie de las células epiteliales, constituyen una barrera importante debido a su tamaño, la aposición estrecha unas con otras [98] y la carga negativa [99]. Parece que las CEI son más que barreras pasivas frente a los contenidos luminales, dada la presencia de una membrana selectivamente permeable en la base de las microvellosidades [100]. Estas CEI también están hiperpolarizadas y unidas entre sí por uniones estrechas que aumentan aún más la función de barrera [101]. Al final, las proteínas de los alimentos sufren endocitosis en las vesículas, donde se acidifican y son degradadas por las proteasas y entregadas a los lisosomas, donde la mayoría de los antígenos son finalmente destruidos.

Tolerancia oral

Las respuestas inmunitarias alimentarias pueden dar lugar a una disminución de la absorción de sus componentes y de los nutrientes esenciales. Las respuestas alimentarias anormales pueden causar patologías intestinales, como lo demuestran la celiaquía y otras enteropatías alimentarias. En condiciones fisiológicas, cuando se ingiere un antígeno nuevo se secretan anticuerpos IgA en la mucosa, y después se produce una respuesta inmunitaria humoral sistémica o mediada por células. Posteriormente, puede desarrollarse una hiposensibilidad inmunitaria sistémica y local, que impide una respuesta inmunitaria perjudicial en un encuentro posterior con el antígeno específico. Esto se conoce como tolerancia oral [102,103].

Aunque los mecanismos de tolerancia oral se han explicado principalmente en modelos animales [104,105], sí existen evidencias clínicas y experimentales de la tolerancia oral en los seres humanos [106,107]. Los estudios indican que al menos dos mecanismos son responsables del desarrollo de la tolerancia oral: 1) la inducción de anergia clonal (o deleción) de los linfocitos T específicos de antígeno y 2) la estimulación de los linfocitos T reguladores (Treg) que median la supresión activa de la respuesta inmunitaria a los antígenos de los alimentos. La anergia clonal se produce por la ausencia de moléculas coestimuladoras en las células presentadoras de antígeno (CD80 y CD86) o por la interacción con moléculas coestimuladoras inhibidoras, como CD152 o el antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos (CTLA4) y PD-1 [108-112]. La anergia clonal es el resultado de la activación de las rutas de la apoptosis, que elimina permanentemente los linfocitos T específicos de antígeno [113]. Además, es más probable que una sola dosis alta de un antígeno alimentario induzca tolerancia por anergia clonal, mientras que la ingesta repetida de dosis bajas puede estimular la actividad de los linfocitos Treg [114-116]. La estimulación de los linfocitos Treg es otro mecanismo por el que puede inducirse la tolerancia oral. Sin embargo, los estudios demuestran que la anergia clonal y la regulación activa de los linfocitos Treg no son necesariamente aspectos distintos de la función de los linfocitos T [111]. Las investigaciones actuales indican que los linfocitos Treg tienen más probabilidades de ser linfocitos CD4+ que linfocitos T CD8+, al contrario de lo que se creía antes. Se han identificado varios subgrupos de linfocitos Treg CD4+, como los linfocitos Th3 productores de TGF-β, los Tr1 que producen IL-10 y las células Treg CD4+CD25+. Los linfocitos Th3 se forman en el GALT, parecen ser fundamentales en la mediación de la tolerancia a antígenos de la dieta e inhiben la activación de todos los linfocitos muy próximos. Esto suele denominarse tolerancia espectador. Después, los linfocitos Th3 migran a los órganos linfoides, donde suprimen las respuestas inmunitarias al impedir la generación de células efectoras, y a los órganos diana, donde suprimen la enfermedad al liberar citocinas no específicas de antígeno [117]. Los estudios

han demostrado que, en comparación con los individuos sanos, los niños que sufren alergias alimentarias pueden tener un número reducido de linfocitos Th3 en la mucosa duodenal, lo que apoya la conclusión de que el TGF-β es un regulador importante de la inmunidad intestinal [118]. Las interacciones entre los antígenos y los linfocitos T indiferenciados conducen a la inducción preferente de los linfocitos Treg, que secretan citocinas que regulan de forma descendente, como IL-10 y TGF-β. Parece que la IL-10 regula hacia abajo las citocinas inflamatorias, como la IL-1, la IL-6 y el TNF-α, que son secretadas por los macrófagos de la pared intestinal cuando interactúan con las bacterias luminales [119]. En estudios experimentales se ha demostrado que los linfocitos Treg CD4+CD25+ dependientes del timo previenen la colitis, lo que posiblemente se relacione con el aumento de las concentraciones del TGF-β [120]. La tolerancia oral, una vez iniciada, suprime las respuestas alérgicas de los linfocitos T, la base de la mayoría de las enfermedades alérgicas alimentarias no mediadas por IgE. La alteración de la tolerancia oral puede producir celiaquía y alergia a la proteína de la leche de vaca, en las que las respuestas aberrantes de los linfocitos T CD4+ contra la gliadina y los antígenos de la proteína de la leche, respectivamente, producen lesiones de la mucosa [121].

Transporte de antígenos

Los nutrientes y los antígenos de los alimentos entéricos se absorben principalmente por las CEI a través de su superficie apical o a través de sus uniones estrechas, o por las células M. Las CEI absorben antígenos en una fase líquida, así como antígenos solubles, mientras que las células M proporcionan principalmente muestras de antígenos de partículas grandes a los tejidos linfoides a través de un transporte vesicular activo [122,123]. Los estudios indican que este tráfico de membrana depende de la carga, como se observa en las células epiteliales polarizadas [124]. Las células M tienen un número limitado de lisosomas citoplásmicos, lo que hace poco probable el procesamiento intracelular de los alimentos antigénicos. Es más probable que los antígenos particulados grandes que se absorben a través de las células M sean de origen bacteriano y vírico [125].

Los antígenos se transportan en la superficie apical a través de una ruta transcelular o a través de las uniones estrechas por medio de la ruta paracelular. Al otro lado de la superficie apical, los antígenos se transportan en vesículas unidas a la membrana mediante pinocitosis [126]. En condiciones fisiológicas, las uniones estrechas hacen que el transporte paracelular de los antígenos y otras macromoléculas sea casi imposible. Parece que las uniones estrechas son estructuras dinámicas. La activación de ciertos sistemas de transporte integrados en la membrana apical de las CEI puede producir un aumento transitorio y reversible de la permeabilidad. Por ejemplo, la activación del transporte acoplado al Na+ de la glucosa y los aminoácidos dilata las uniones estrechas y permite una mayor absorción de los antígenos de los alimentos [127,128]. Del mismo modo, el TNF-α, el IFN-γ, la IL-4 y la IL-13 aumentan la permeabilidad epitelial, pero parece que el TGF-β mejora las funciones de barrera [129-132].

Procesamiento y presentación de antígenos

La captación, el procesamiento y la presentación de los antígenos alimentarios a los linfocitos T indiferenciados son necesarios para que las células inmunocompetentes del aparato digestivo generen una respuesta inmunitaria. La captación de antígenos es máxima durante el período neonatal y disminuye a medida que madura el intestino. En el aparato digestivo adulto, cantidades mínimas de antígenos de los alimentos ingeridos pueden absorberse y transportarse hasta las circulaciones venosa portal y sistémica en formas inmunológicamente intactas [133]. Después de la captación se realiza el procesamiento de las proteínas antigénicas de los alimentos por las CEI mediante proteólisis dentro de los endosomas. Entonces, los antígenos pueden ser presentados a los linfocitos T por las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B, las células presentadoras de antígeno profesionales que expresan constitutivamente moléculas del CPH de clase II; y los eosinófilos y los mastocitos, las células presentadoras de antígeno no profesionales que expresan moléculas del CPH de clase II en su superficie celular cuando se activan. Sin embargo, parece que las CEI son las únicas células presentadoras de antígeno no profesionales que expresan constitutivamente moléculas del CPH de clase II en su superficie [134]. Las células presentadoras de antígeno pueden absorber el antígeno mediante endocitosis, que es inespecífica y menos eficaz que los sistemas mediados por receptores, que parecen ser más eficaces [135,136]. Solo las células presentadoras de antígeno profesionales con las siguientes tres características clave pueden activar normalmente los linfocitos T indiferenciados para que se conviertan en linfocitos de memoria y efectores [137]. En primer lugar, debe haber expresión de glucoproteínas de superficie específicas. En segundo lugar, debe producirse absorción de antígenos, ya sea por endocitosis mediada por receptor o de fase líquida. Por último, los antígenos absorbidos dentro de los orgánulos intracitoplásmicos deben procesarse y formar un complejo con productos de las moléculas del CPH de clase II para la presentación a los linfocitos T.

Además de su participación en la función de barrera y como células presentadoras de antígeno no profesionales, las CEI también pueden desempeñar una función en la regulación de la actividad inmunológica regional. Estas células absorben y procesan los antígenos, y pueden presentarlos directamente a los linfocitos T de forma dependiente del CPH [138]. Las CEI expresan moléculas del CPH de clase II, sobre todo en su superficie basolateral, donde interactúan con los linfocitos en los espacios intraepiteliales y en la lámina propia. Parece que la expresión de moléculas del CPH aumenta durante la inflamación intestinal [139]. Los antígenos luminales absorbidos pueden ser procesados por enzimas proteolíticas

distintas contenidas en diferentes fagolisosomas que generan una diversidad de epítopos antigénicos que al final interactúan con los linfocitos T [140]. Un antígeno absorbido en la superficie apical no puede provocar una respuesta inmunitaria, pero sí puede si se absorbe en la superficie basolateral [141]. A diferencia de las células presentadoras de antígeno profesionales, las CEI pueden activar selectivamente los linfocitos T supresores CD8+, que aumentan la supresión de la respuesta inmunitaria intestinal [142]. Parece que este proceso está regulado por la molécula del CPH de clase I no clásica CD1d y una glucoproteína de la membrana de las CEI, el ligando de CD8 gp180 [143-146]. Sin embargo, todavía no se conocen bien los mecanismos precisos implicados y las funciones que desempeñan en la regulación negativa de la respuesta inmunitaria de la mucosa.

Las células dendríticas derivan de los monocitos circulantes, que se originan a partir de precursores mieloides derivados de la médula ósea [147-149]. Las células dendríticas están especializadas en la captación, el procesamiento, el transporte y la presentación de antígenos, así como en el cebado de linfocitos T indiferenciados. Durante la diferenciación, las células dendríticas regulan positivamente la expresión de moléculas del CPH de clase II, lo que aumenta su eficacia presentadora de antígeno. También alteran su expresión de receptores de quimiocinas y producción de citocinas, que son vitales para la diferenciación de los linfocitos T [150,151]. También parece que los microbios dentro de la luz intestinal estimulan las células dendríticas para que secreten citocinas inmunoestimulantes, como IL-12, que regulan positivamente la expresión de moléculas del CPH de clase II y también producen moléculas coestimuladoras [150]. Dentro de los folículos linfoides intestinales, las células dendríticas pueden clasificarse como células foliculares y no foliculares. Las células dendríticas foliculares expresan antígeno, que es vital para el mantenimiento de los linfocitos B de memoria. Las células dendríticas no foliculares se localizan preferentemente en las regiones de la cúpula de las placas de Peyer, la lámina propia, en las zonas de linfocitos T y en algunas otras partes del GALT.

Las células dendríticas pueden captar antígenos mediante macropinocitosis y por mecanismos dependientes del receptor [152,153]. También pueden enviar pedicelos entre las CEI [154] o pueden quedarse atrapadas entre las CEI adyacentes y los antígenos luminales tras su endocitosis antes de migrar a la lámina propia [155]. Posteriormente, estas células llegan a los órganos linfoides secundarios, como los ganglios linfáticos mesentéricos, donde interactúan con los linfocitos T indiferenciados y los activan [156]. En ocasiones, los antígenos también pueden llegar a las células dendríticas dentro de los órganos linfoides secundarios por difusión directa a través del drenaje linfático digestivo o a través del torrente sanguíneo.

Linfocitos T

Las citocinas producidas por los linfocitos T, como la IL-4 y la IL-13, facilitan la producción de anticuerpos IgE específicos de antígenos alimentarios. Las alergias alimentarias no mediadas por IgE son, en parte, el resultado de un desequilibrio entre las citocinas inflamatorias secretadas por los linfocitos T, como el IFN-γ, el TNF-α y la IL-15, y las citocinas reguladoras, como la IL-10 [157]. La estimulación antigénica de los linfocitos T indiferenciados conduce al cebado, seguido por la proliferación en linfocitos T de memoria y la entrada posterior en la circulación. Desde los vasos, los linfocitos T de memoria pueden volver al tubo digestivo para actuar como células efectoras en la patogenia de la enfermedad. El aumento de la expresión de α4β7 en los subgrupos de linfocitos T de memoria se relaciona con un aumento del reclutamiento en las placas de Peyer. Los linfocitos T indiferenciados bajos en α4β7 y el subgrupo de linfocitos T de memoria ricos en α4β7 se reclutan con la misma facilidad en las placas de Peyer. Sin embargo, el subconjunto de linfocitos T de memoria bajos en α4β7 se excluye [158]. El ligando específico para α4β7 en las células endoteliales vasculares dentro de las vénulas del endotelio alto es la molécula de adherencia celular adresina de la mucosa 1 (MAdCAM-1), que facilita la migración de los linfocitos T. La estimulación de los linfocitos T periféricos por la β-lactoglobulina presente en la leche de vaca produce un aumento selectivo de la expresión de α4β7, lo que indica que la exposición al alérgeno aumenta la migración de los linfocitos T de memoria [159]. En los pacientes con celiaquía subclínica, aumenta el número de linfocitos T dentro de la mucosa intestinal, y proliferan aún más cuando el individuo se convierte en sintomático [160,161].

La celiaquía se caracteriza por la presencia de linfocitos T CD4+ específicos del gluten en la lámina propia y por un aumento del número de linfocitos intraepiteliales de los linajes TCR$\alpha\beta$+ CD8+CD4− y TCR$\gamma\delta$+ CD8−CD4− [162]. Las citocinas secretadas por las células CD4+, los linfocitos intraepiteliales y las CEI son los efectores principales de las lesiones de la mucosa en la celiaquía. Los linfocitos CD4+ de la mucosa activados por el gluten secretan IFN-γ, que, junto con el TNF-α secretado por los macrófagos, produce un aumento de la permeabilidad y efectos citotóxicos directos sobre las CEI pequeñas [163,164]. Las células estromales activadas dentro de la lámina propia son activadas por el TNF-α para producir el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), un mitógeno epitelial que estimula la proliferación de las CEI pequeñas y produce hiperplasia de las células de la cripta [165]. Las CEI, las células dendríticas y los macrófagos producen IL-15, que se regula positivamente dentro de la lámina propia y del epitelio intestinal durante la enfermedad activa y desempeña una función crítica en la patogenia de la celiaquía [166]. La gliadina puede actuar de forma independiente o en concierto con la IL-15 para activar las CEI e inducir la expresión de la molécula HLA I no convencional, la molécula relacionada con la cadena A del

CPH de clase I (MICA). La expresión de la MICA produce citotoxicidad directa de las CEI de forma no específica de antígeno [167]. La IL-15 también puede regular positivamente la expresión de NKG2D, un receptor de activación que se expresa normalmente en la mayoría de las células citolíticas naturales (NK), así como en los linfocitos CD8+ TCR$\alpha\beta$+ y TCR$\gamma\delta$+ [168-170]. La MICA actúa como un ligando para NKG2D, que puede producir citotoxicidad mediada por linfocitos de las CEI, y atrofia de las vellosidades y lesiones en la mucosa del intestino delgado [171].

La enterocolitis producida por proteínas de los alimentos es una enfermedad no mediada por las IgE. Sin embargo, hay pruebas que indican la participación de linfocitos T específicos de antígeno y la producción de citocinas proinflamatorias que alteran la regulación de la permeabilidad de la barrera intestinal [172,173]. También se ha demostrado que las respuestas de los anticuerpos humorales específicos contribuyen a la patogenia [174]. Se ha postulado que una respuesta de los linfocitos T específicos de antígeno en el síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias (SECPPA) da lugar a la secreción de citocinas proinflamatorias que alteran la permeabilidad intestinal, y que los linfocitos T activados secretan gran cantidad de TNF-α que aumenta la permeabilidad intestinal [175]. Además, se ha observado un aumento de las concentraciones fecales del TNF-α en individuos con alergia a la leche de vaca con manifestaciones intestinales durante la provocación con leche. Se han observado concentraciones significativamente mayores de TNF-α en las células epiteliales duodenales en pacientes con SECPPA que tenían atrofia de las vellosidades comparados con los que no la tenían [173]. Estos datos apoyan una función crítica del TNF-α en la patogenia de la enfermedad. Se sabe que el TGF-β1 induce la supresión de los linfocitos T y contribuye a la integridad de la barrera intestinal. Se ha informado de la disminución de las concentraciones de TGF-β1 en la mucosa intestinal de los lactantes de menos de 3 meses de edad [176]. Se han observado concentraciones reducidas de los receptores de tipo 1, pero no de los de tipo 2, para el TGF-β en muestras de biopsias duodenales de individuos con SECPPA, en consonancia con la función del TGF-β en la patogenia de la enfermedad [173].

En algunos individuos, el mecanismo subyacente de la alergia a la leche de vaca puede estar no mediado por IgE. En las personas con alergia a la leche de vaca, a diferencia de las personas con celiaquía, no suele producirse atrofia de las vellosidades o un aumento del infiltrado de células mononucleares dentro de la lámina propia. Sin embargo, pueden producirse células TCR$\gamma\delta$+ CD8−CD4− como la mayoría de los linfocitos intraepiteliales, lo que indica que un desequilibrio de las citocinas da lugar al fenotipo patológico [177]. La celiaquía está sesgada principalmente por Th1, mientras que la alergia a la proteína de la leche de vaca en los individuos con una predisposición atópica parece estar sesgada predominantemente por Th2. Esto se demuestra por una alta producción de IL-4, IL-5 e IL-13, y una baja producción de IFN-γ [178,179]. Sin embargo, los individuos no atópicos pueden presentar un

fenotipo de una citocina de tipo Th0 [180]. Un estudio ha demostrado diferencias en un perfil de activación inmunitaria entre individuos con alergia a la leche de vaca y celiaquía no mediada por IgE. En este grupo con alergia a la leche de vaca, se demostró una regulación positiva del ARNm del CCR4 y la IL-6, y una regulación negativa del ARNm de la IL-18 y la IL-2 dentro del tejido de la mucosa intestinal, lo que indica una respuesta inmunitaria Th-2 sesgada. Por el contrario, los individuos con celiaquía mostraron regulación positiva del IFN-γ y regulación negativa del ARNm específico de la IL-12p35, la IL-12p40 y la IL-18 [181].

En los pacientes con SECPPA y sensibilidad a la soja y la leche, la tolerancia a la leche tiende a producirse con más frecuencia que a la soja varios años después de la reacción adversa inicial [182]. Se ha observado una frecuencia mayor de linfocitos T reguladores CD4+CD25+ en individuos que habían superado la alergia no mediada por IgE a la proteína de la leche de vaca, en comparación con los que tienen la enfermedad activa [183]. Además, en este estudio, el efecto supresor de los linfocitos T reguladores estaba mediado por el contacto directo intercelular y por la secreción de TGF-β, lo que destaca la función de los linfocitos T reguladores en el desarrollo de la tolerancia inmunitaria.

Eosinófilos

Las reacciones alimentarias basadas en la IgE y no basadas en la IgE mixtas son una característica de los trastornos digestivos asociados a eosinófilos (TGAE) [1,184,185]. Los individuos con TGAE tienen un infiltrado rico en eosinófilos dentro de la pared del esófago, el estómago y/o el intestino delgado y grueso [186]. Pueden ser alérgicos a varios alimentos, tienen una concentración sérica elevada de IgE y muestran eosinofilia periférica [187,188].

Numerosos mediadores inflamatorios se han relacionado con el reclutamiento de eosinófilos en los tejidos. De estos, la eotaxina, que se expresa constitutivamente en el epitelio digestivo, y la IL-5 parecen ser quimiotácticos para los eosinófilos relativamente específicos [189]. La eotaxina parece modular el reclutamiento de eosinófilos mediante la unión selectiva y la señalización a través del receptor de quimiocinas, CCR3, que se encuentra principalmente en los eosinófilos [190]. Parece que la eotaxina facilita el movimiento de los eosinófilos desde los vasos sanguíneos hasta el tejido intestinal, que depende de la interacción de $\alpha 4\beta 7$ presente en los eosinófilos con MAdCAM-1 [191]. También se ha observado que el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) participa en la patogenia de la EE. Puede actuar de forma sinérgica para aumentar la activación y la semivida de los eosinófilos esofágicos en individuos con EE [192].

En condiciones fisiológicas, existen eosinófilos en pequeñas cantidades dentro de la pared digestiva, y la presencia de un número relativamente grande denota un proceso patológico subyacente. Sin embargo, la pared del esófago carece de eosinófilos y la presencia de eosinófilos que no responden al tratamiento de supresión ácido indica un curso patológico [193]. La mera presencia de eosinófilos tisulares no es diagnóstica de una enfermedad específica, ya que puede producirse en enfermedades como la EE, la gastroenteritis eosinófila, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la esofagitis no eosinófila crónica, las infecciones fúngicas y parasitarias, y la enfermedad intestinal inflamatoria.

También se ha demostrado que la IL-5 participa en la diferenciación, la proliferación, la supervivencia, el reclutamiento y el transporte dentro del aparato digestivo de los eosinófilos. Se ha establecido que la IL-5, junto con la eotaxina, es esencial en la patogenia de la EE [194]. Además, el aumento de las concentraciones de IL-13 en las biopsias de tejidos de los individuos con EE indica una función clave de la inmunidad Th2 adaptativa en su patogenia [195]. A continuación, una interacción paso a paso entre las células endoteliales de los vasos sanguíneos y los eosinófilos promueve su migración a los tejidos de la mucosa. La P-selectina, la molécula de adhesión presente en las células endoteliales, ayuda al balanceo de los eosinófilos sobre la superficie de las células endoteliales [196]. Después del balanceo se produce la adherencia, que es facilitada por moléculas de la familia de las integrinas

[197]. Dentro de los tejidos de las mucosas, la supervivencia de los eosinófilos depende de las citocinas. El factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GMCSF) aumenta la supervivencia de los eosinófilos tisulares, y parece que la IL-12 aumenta la apoptosis [198].

Los estudios han demostrado que, en los TGAE, el componente celular del infiltrado inflamatorio también contiene un mayor número de linfocitos T CD4+ activados y mastocitos, además de los eosinófilos [199]. Los monocitos y los neutrófilos son otros tipos de células que se asocian a la enfermedad [200]. Los eosinófilos propagan la patogenia de la enfermedad e incitan la lesión de la mucosa a través de la liberación de mediadores inflamatorios, proteínas de gránulos citotóxicos eosinófilos, citocinas e intermediarios reactivos de oxígeno. Las citocinas, las inmunoglobulinas y los componentes del complemento pueden activar los eosinófilos para generar mediadores inflamatorios, como IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF-α, MIP-1α y el factor de crecimiento endotelial vascular. Esto indica que los eosinófilos pueden modular las muchas características de la respuesta inmunitaria [201]. Además, el crecimiento epitelial, la fibrosis y la remodelación del tejido pueden estar influenciados por el TGF-β derivado de eosinófilos y las proteínas de los gránulos citotóxicos eosinófilos, entre las que se encuentran la proteína catiónica eosinófila [202], la proteína básica principal [203] y la peroxidasa eosinófila [204]. La proteína catiónica eosinófila puede insertar poros tóxicos en la membrana de las CEI, lo que permite la entrada de otras moléculas tóxicas [205]. La proteína básica principal induce la reactividad del músculo liso y puede iniciar la desgranulación de los mastocitos y los basófilos [206].

Las rutas enzimáticas respiratorias de los eosinófilos generan superóxido que puede dañar la mucosa [207]. La peroxidasa eosinófila genera peróxido de hidrógeno tóxico y ácidos haloides, que pueden causar una lesión mayor [208]. Los neutrófilos también producen mediadores lipídicos, como LTB4, LTC4, LTD4 y LTE4, que conducen a un aumento de la permeabilidad vascular, la secreción de mucina y la contracción del músculo liso [209]. Además, la extensión de la infiltración de eosinófilos de la pared digestiva y la cantidad de proteínas citotóxicas eosinófilas se relacionan con la gravedad de la enfermedad [210,211]. En la tabla 3.1 se enumeran las enfermedades con mecanismos inmunomediados no IgE y mixtos, y se ofrece un resumen de sus características clínicas [212-216].

Tabla 3.1

Visión general de los mecanismos inmunitarios y los síntomas de las alergias alimentarias no mediadas por IgE y mixtas.

Enfermedad	Mecanismo inmunitario	Síntomas
Enterocolitis provocada por proteínas alimentarias	Mediado por células	Vómitos copiosos, diarrea (± sangre microscópica); los síntomas graves pueden causar letargo, deshidratación y shock
Proctocolitis provocada por proteínas alimentarias	Mediado por células	Aparición gradual de hemorragia que progresa a vetas de sangre; generalmente, los lactantes se desarrollan y suelen estar bien
Enteropatía provocada por proteínas	Mediado por células	Dispepsia, reflujo, diarrea, distensión abdominal, flatulencia, retraso del

alimentarias (enteropatía sensible al gluten)		desarrollo; otros síntomas dependen de las manifestaciones extraintestinales
Esofagitis eosinófila alérgica	Mediado por células y/o mediado por IgE	Dificultad para alimentarse, retraso del crecimiento, reflujo gastroesofágico, vómitos, disfagia e impactación de los alimentos
Gastroenteritis eosinófila alérgica	Mediado por células y/o mediado por IgE	Dolor abdominal recurrente y vómitos, retraso del desarrollo, eosinofilia en sangre periférica (50%)

Enterocolitis y proctocolitis provocadas por proteínas alimentarias

El SECPPA y la proctocolitis afectan predominantemente a los lactantes y se caracterizan por lesiones de la mucosa intestinal graves, pequeñas y grandes. Los culpables dietéticos frecuentes que participan en la patogenia son la leche de vaca y la soja. Los granos de cereales (arroz, avena, cebada), el pescado, las aves y las verduras son culpables infrecuentes [217]. El diagnóstico se realiza principalmente por los síntomas clínicos y las pruebas de provocación, pero también puede basarse en la resolución de los síntomas después de la eliminación de la dieta de la proteína responsable. Los síntomas típicos son vómitos y diarrea, que se asocian a la presencia de sangre, leucocitos, eosinófilos y un mayor contenido de hidratos de carbono en las heces [218]. Los estudios histológicos de las biopsias endoscópicas de los pacientes sintomáticos revelan un aumento de los eosinófilos y los plasmocitos, la presencia de abscesos en las criptas y lesiones leves de las vellosidades. Algunos niños pueden mostrar signos de gastritis y esofagitis [219].

Celiaquía

La celiaquía suele describirse como un trastorno autoinmunitario que afecta al intestino delgado, producido por la ingesta de gluten de trigo y proteínas análogas presentes en la cebada y el centeno. Se asocia estrechamente a genes que codifican los antígenos HLA-II, sobre todo de las clases DQ2 y DQ8 [220,221]. Puede presentarse al principio de la vida después de introducir el gluten en la dieta o puede desarrollarse más adelante. Las manifestaciones clínicas son dolor abdominal con distensión, dispepsia, reflujo gastroesofágico (ERGE), episodios recurrentes de diarrea y/o estreñimiento, pérdida de peso, enfermedad ósea, anemia y debilidad. Los síntomas tienden a remitir con el cumplimiento estricto de una dieta sin gluten. La demostración de anticuerpos IgA circulantes para la transglutaminasa (tTG-IgA) apoya el diagnóstico. El examen histológico de muestras endoscópicas es confirmatorio [222]. Sin embargo, la participación irregular de la mucosa puede conducir a un diagnóstico falso negativo. Los cambios histológicos dentro de la mucosa comprenden atrofia de las vellosidades, hiperplasia de las criptas, engrosamiento de la membrana basal epitelial y disminución de las células caliciformes. Las evidencias de la inflamación de la mucosa se manifiestan por un aumento de los linfocitos intraepiteliales y una afluencia de células inmunitarias dentro de la lámina propia del intestino delgado, y por la pérdida de la orientación nuclear basal, así como por un cambio de las CEI a una morfología cúbica.

Esofagitis y gastroenteritis eosinófilas alérgicas

Los trastornos digestivos eosinófilos primarios son la EE, la gastritis, la gastroenteritis, la enteritis y la colitis eosinófilas. Estas enfermedades son cada vez más frecuentes y están mediadas por mecanismos inmunitarios mixtos [223]. Se caracterizan por un infiltrado rico en eosinófilos dentro de la pared intestinal, en ausencia de otras causas de eosinofilia de la pared intestinal, como reacciones farmacológicas, infecciones parasitarias y tumores malignos. La constelación de síntomas comprende dolor abdominal, disfagia, vómitos, diarrea, alteración de la motilidad gástrica, irritabilidad y falta de crecimiento [224]. El diagnóstico de los trastornos digestivos eosinófilos primarios está condicionado a la evaluación histológica de las muestras de la biopsia endoscópica, y hay que tener muy en cuenta la cantidad, la localización y las características de la infiltración eosinófila [185].

Conclusiones

Hemos revisado los mecanismos no mediados por IgE asociados a reacciones alimentarias adversas. Hemos explicado con detalle las funciones de barrera del intestino; el procesamiento, la absorción y la presentación de antígenos a las células inmunocompetentes; la creación de una respuesta, y los cambios inflamatorios y las lesiones de la mucosa que se propagan por la infiltración de células dentro de la mucosa intestinal. Es evidente que las enfermedades alérgicas digestivas no mediadas por IgE pueden estar asociadas a disfunción de la barrera epitelial digestiva. No está claro si la disfunción de la barrera es un resultado o un factor que contribuye al desarrollo de las alergias alimentarias. En la patogenia de la enfermedad participan los linfocitos T, que son cruciales para la inducción de la tolerancia oral, así como para la propagación de la enfermedad, y los eosinófilos, que son fundamentales en la patogenia y la modulación de los trastornos digestivos eosinófilos. La apreciación de los mecanismos inmunológicos que participan en las hipersensibilidades alimentarias y sus enfermedades asociadas y el asesoramiento de las personas genéticamente susceptibles facilitarán el desarrollo de nuevos y novedosos enfoques para el tratamiento de los pacientes con estos trastornos.

Agradecimiento

Este trabajo fue financiado parcialmente por la Division of Intramural Research, NIAID, NIH.

Bibliografía

1. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(5 Pt. 1):717–728.
2. Hippocrates. *The Medical Works of Hippocrates*. Oxford Press; 1950.
3. Buckley RH, Metcalfe D. Food allergy. *J Am Med Assoc*. 1982;248(20):2627–2631.
4. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):832–836.
5. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI Nomenclature Task Force. *Allergy*. 2001;56(9):813–824.
6. Grundy J, Matthews S, Bateman B, Dean T, Arshad SH. Rising prevalence of allergy to peanut in children: data from 2 sequential cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(5):784–789.
7. Cherian S, Smith NM, Forbes DA. Rapidly increasing prevalence of eosinophilic oesophagitis in Western Australia. *Arch Dis Child*. 2006;91(12):1000–1004.
8. Tan TH, Ellis JA, Saffery R, Allen KJ. The role of genetics and environment in the rise of childhood food allergy. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(1):20–29.
9. Hong X, Wang G, Liu X, et al. Gene polymorphisms, breast-feeding, and development of food sensitization in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(2):374–381: e2.
10. Rook GA. Hygiene and other early childhood influences on the subsequent function of the immune system. *Dig Dis*. 2011;29(2):144–153.
11. Ruemmele FM, Bier D, Marteau P, et al. Clinical evidence for immunomodulatory effects of probiotic bacteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(2):126–141.
12. von Mutius E, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(12):861–868.
13. Dimich-Ward H, Chow Y, Chung J, Trask C. Contact with livestock—a protective effect against allergies and asthma? *Clin Exp Allergy*. 2006;36(9):1122–1129.
14. Tlaskalova-Hogenova H, Stepankova R, Hudcovic T, et al. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol Lett*. 2004;93(2-3):97–108.
15. Loss G, Apprich S, Waser M, et al. The protective effect of farm milk consumption on childhood asthma and atopy: the GABRIELA study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(4):766–773: e4.

16. Ege MJ, Herzum I, Buchele G, et al. Prenatal exposure to a farm environment modifies atopic sensitization at birth. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):407–412: e1-e4.
17. Radon K, Schulze A. Adult obesity, farm childhood, and their effect on allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(6):1279–1283.
18. Perkin MR, Strachan DP. Which aspects of the farming lifestyle explain the inverse association with childhood allergy? *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1374–1381.
19. Strobel S. Neonatal oral tolerance. *Ann NY Acad Sci*. 1996;778:88–102.
20. Krogulska A, Borowiec M, Polakowska E, Dynowski J, Mlynarski W, Wasowska-Krolikowska K. FOXP3, IL-10, and TGF-beta genes expression in children with IgE-dependent food allergy. *J Clin Immunol*. 2011;31(2):205–215.
21. Dreskin SC, Tripputi MT, Aubrey MT, et al. Peanut-allergic subjects and their peanut-tolerant siblings have large differences in peanut-specific IgG that are independent of HLA class II. *Clin Immunol*. 2010;137(3):366–373.
22. Behnecke A, Li W, Chen L, Saxon A, Zhang K. IgE-mediated allergen gene vaccine platform targeting human antigen-presenting cells through the high-affinity IgE receptor. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(1):108–113.
23. Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, Desnick RJ, Sampson HA, Gelb BD. Genetics of peanut allergy: a twin study. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(1 Pt. 1):53–56.
24. Liu X, Beaty TH, Deindl P, et al. Associations between specific serum IgE response and 6 variants within the genes IL4, IL13, and IL4RA in German children: the German Multicenter Atopy Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(3):489–495.
25. Matsuo H, Kohno K, Morita E. Molecular cloning, recombinant expression and IgE-binding epitope of omega-5 gliadin, a major allergen in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *FEBS J*. 2005;272(17):4431–4438.
26. Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(5):1054–1059.
27. Hovhannisyan Z, Weiss A, Martin A, et al. The role of HLA-DQ8 beta57 polymorphism in the anti-gluten T-cell response in coeliac disease. *Nature*. 2008;456(7221):534–538.
28. Tollefsen S, Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, et al. HLA-DQ2 and -DQ8 signatures of gluten T cell epitopes in celiac disease. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2226–2236.
29. Macdonald WC, Dobbins III WO, Rubin CE. Studies of the familial nature of celiac sprue using biopsy of the small intestine. *N Engl J Med*. 1965;272:448–456.

30. Rich N. Assessing the role of HLA-linked and unlinked determinants of disease. *Am J Hum Genet*. 1987;40(1):1–14.
31. Greco L, Romino R, Coto I, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*. 2002;50(5):624–628.
32. Bardella MT, Fredella C, Prampolini L, Marino R, Conte D, Giunta AM. Gluten sensitivity in monozygous twins: a long-term follow-up of five pairs. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(6):1503–1505.
33. Bodd M, Tollefsen S, Bergseng E, Lundin KE, Sollid LM. Evidence that HLA-DQ9 confers risk to celiac disease by presence of DQ9-restricted gluten-specific T cells. *Hum Immunol*. 2012;73(4):376–381.
34. Clouzeau-Girard H, Rebouissoux L, Taupin JL, et al. HLA-DQ genotyping combined with serological markers for the diagnosis of celiac disease: is intestinal biopsy still mandatory? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(6):729–733.
35. Petronzelli F, Bonamico M, Ferrante P, et al. Genetic contribution of the HLA region to the familial clustering of coeliac disease. *Ann Hum Genet*. 1997;61(Pt. 4):307–317.
36. Trynka G, Hunt KA, Bockett NA, et al. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. *Nat Genet*. 2011;43(12):1193–1201.
37. Sherrill JD, Gao PS, Stucke EM, et al. Variants of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):160–165: e3.
38. Blanchard C, Stucke EM, Burwinkel K, et al. Coordinate interaction between IL-13 and epithelial differentiation cluster genes in eosinophilic esophagitis. *J Immunol*. 2010;184(7):4033–4041.
39. Aceves SS, Newbury RO, Chen D, et al. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids. *Allergy*. 2010;65(1):109–116.
40. Svanes C, Jarvis D, Chinn S, Burney P. Childhood environment and adult atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(3 Pt. 1):415–420.
41. Linneberg A, Ostergaard C, Tvede M, et al. IgG antibodies against microorganisms and atopic disease in Danish adults: the Copenhagen Allergy Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):847–853.
42. von Mutius E, Weiland SK, Fritzsch C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig. *East Germany. Lancet*. 1998;351(9106):862–866.
43. Ege MJ, Bieli C, Frei R, et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(4):817–823.
44. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med*. 2011;364(8):701–709.

45. Alfven T, Braun-Fahrlander C, Brunekreef B, et al. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle-the PARSIFAL study. *Allergy*. 2006;61(4):414–421.
46. Roduit C, Wohlgensinger J, Frei R, et al. Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):179–185: 85 e1.
47. Hogg JC. Childhood viral infection and the pathogenesis of asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160((5 Pt. 2):S26–S28.
48. Denlinger LC, Sorkness RL, Lee WM, et al. Lower airway rhinovirus burden and the seasonal risk of asthma exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(9):1007–1014.
49. Rothenberg ME. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2009;137(4):1238–1249.
50. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(4):777–782.
51. MacPherson GG, Liu LM. Dendritic cells and Langerhans cells in the uptake of mucosal antigens. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1999;236:33–53.
52. Cebra JJ. Influences of microbiota on intestinal immune system development. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(5):1046S–1051S.
53. Kelly D, Conway S. Bacterial modulation of mucosal innate immunity. *Mol Immunol*. 2005;42(8):895–901.
54. Abreu MT, Fukata M, Arditi M. TLR signaling in the gut in health and disease. *J Immunol*. 2005;174(8):4453–4460.
55. Zahn A, Giese T, Karner M, et al. Transcript levels of different cytokines and chemokines correlate with clinical and endoscopic activity in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:13.
56. Castellanos-Rubio A, Santin I, Irastorza I, Castano L, Carlos Vitoria J, Ramon Bilbao J. TH17 (and TH1) signatures of intestinal biopsies of CD patients in response to gliadin. *Autoimmunity*. 2009;42(1):69–73.
57. Nordenstedt H, Nilsson M, Johnsen R, Lagergren J, Hveem K. Helicobacter pylori infection and gastroesophageal reflux in a population-based study (The HUNT Study). *Helicobacter*. 2007;12(1):16–22.
58. Figura N, Perrone A, Gennari C, et al. CagA-positive Helicobacter pylori infection may increase the risk of food allergy development. *J Physiol Pharmacol*. 1999;50(5):827–831.
59. Zuckerman MJ, Watts MT, Bhatt BD, Ho H. Intestinal permeability to [51Cr]EDTA in infectious diarrhea. *Dig Dis Sci*. 1993;38(9):1651–1657.
60. Kaczmarski M, Kurzatkowska B. The contribution of some environmental factors to the development of cow's milk and gluten

intolerance in children. *Rocz Akad Med Bialymst*. 1988-1989;33-34:151–165.
61. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(5):984–991.
62. Bannon GA. What makes a food protein an allergen? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004;4(1):43–46.
63. Metcalfe DD, Astwood JD, Townsend R, Sampson HA, Taylor SL, Fuchs RL. Assessment of the allergenic potential of foods derived from genetically engineered crop plants. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1996;36(Suppl.):S165–S186.
64. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The effect of gastric digestion on food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6(3):214–219.
65. Sen M, Kopper R, Pons L, Abraham EC, Burks AW, Bannon GA. Protein structure plays a critical role in peanut allergen stability and may determine immunodominant IgE-binding epitopes. *J Immunol*. 2002;169(2):882–887.
66. Astwood JD, Leach JN, Fuchs RL. Stability of food allergens to digestion in vitro. *Nat Biotechnol*. 1996;14(10):1269–1273.
67. Allen A, Flemstrom G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005;288(1):C1–C19.
68. Poley JR. Loss of the glycocalyx of enterocytes in small intestine: a feature detected by scanning electron microscopy in children with gastrointestinal intolerance to dietary protein. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1988;7(3):386–394.
69. Ito S. Structure and function of the glycocalyx. *Fed Proc*. 1969;28(1):12–25.
70. Danielsen EM, Hansen GH. Lipid raft organization and function in brush borders of epithelial cells. *Mol Membr Biol*. 2006;23(1):71–79.
71. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(1):3–12: quiz 3.
72. Guttman JA, Li Y, Wickham ME, Deng W, Vogl AW, Finlay BB. Attaching and effacing pathogen-induced tight junction disruption in vivo. *Cell Microbiol*. 2006;8(4):634–645.
73. MacDonald TT. The mucosal immune system. *Parasite Immunol*. 2003;25(5):235–246.
74. Keeney KM, Finlay BB. Enteric pathogen exploitation of the microbiota-generated nutrient environment of the gut. *Curr Opin Microbiol*. 2011;14(1):92–98.
75. Lugering A, Kucharzik T. Induction of intestinal lymphoid tissue: the role of cryptopatches. *Ann NY Acad Sci*. 2006;1072:210–217.
76. Moghaddami M, Cummins A, Mayrhofer G. Lymphocyte-filled villi: comparison with other lymphoid aggregations in the mucosa of the human small intestine. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1414–1425.

77. Van Kruiningen HJ, West AB, Freda BJ, Holmes KA. Distribution of Peyer's patches in the distal ileum. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8(3):180–185.
78. Bridges RA, Condie RM, Zak SJ, Good RA. The morphologic basis of antibody formation development during the neonatal period. *J Lab Clin Med*. 1959;53(3):331–357.
79. Strobel S. Mechanisms of mucosal immunology and gastrointestinal damage. *Pediatr Allergy Immunol*. 1993;4(3 Suppl.):25–32.
80. Spahn TW, Kucharzik T. Modulating the intestinal immune system: the role of lymphotoxin and GALT orga ns. *Gut*. 2004;53(3):456–465.
81. Fujimura Y, Kihara T, Ohtani K, et al. Distribution of microfold cells (M cells) in human follicle-associated epithelium. *Gastroenterol Jpn*. 1990;25(1):130.
82. Owen RL, Jones AL. Epithelial cell specialization within human Peyer's patches: an ultrastructural study of intestinal lymphoid follicles. *Gastroenterology*. 1974;66(2):189–203.
83. Velaga S, Herbrand H, Friedrichsen M, et al. Chemokine receptor CXCR5 supports solitary intestinal lymphoid tissue formation, B cell homing, and induction of intestinal IgA responses. *J Immunol*. 2009;182(5):2610–2619.
84. Bockman DE. Functional histology of appendix. *Arch Histol Jpn*. 1983;46(3):271–292.
85. O'Leary AD, Sweeney EC. Lymphoglandular complexes of the colon: structure and distribution. *Histopathology*. 1986;10(3):267–283.
86. Langman JM, Rowland R. The number and distribution of lymphoid follicles in the human large intestine. *J Anat*. 1986;149:189–194.
87. Seibold F. Food-induced immune responses as origin of bowel disease? *Digestion*. 2005;71(4):251–260.
88. Mahe S, Messing B, Thuillier F, Tome D. Digestion of bovine milk proteins in patients with a high jejunostomy. *Am J Clin Nutr*. 1991;54(3):534–538.
89. Untersmayr E, Bakos N, Scholl I, et al. Anti-ulcer drugs promote IgE formation toward dietary antigens in adult patients. *FASEB J*. 2005;19(6):656–658.
90. Walker WA, Wu M, Isselbacher KJ, Bloch KJ. Intestinal uptake of macromolecules. IV. —the effect of pancreatic duct ligation on the breakdown of antigen and antigen-antibody complexes on the intestinal surface. *Gastroenterology*. 1975;69(6):1223–1229.
91. Reinhardt MC. Macromolecular absorption of food antigens in health and disease. *Ann Allergy*. 1984;53(6 Pt. 2):597–601.
92. Walker WA, Bloch KJ. Gastrointestinal transport of macromolecules in the pathogenesis of food allergy. *Ann Allergy*. 1983;51(2 Pt. 2):240–245.
93. Roberts SA, Freed DL. Neonatal IgA secretion enhanced by breast feeding. *Lancet*. 1977;2(8048):1131.
94. Weaver LT, Arthur HM, Bunn JE, Thomas JE. Human milk IgA

concentrations during the first year of lactation. *Arch Dis Child*. 1998;78(3):235–239.
95. Levinsky RJ. Factors influencing intestinal uptake of food antigens. *Proc Nutr Soc*. 1985;44(1):81–86.
96. Matthews DM. Absorption of amino acids and peptides from the intestine. *Clin Endocrinol Metab*. 1974;3(1):3–16.
97. Kraehenbuhl JP, Neutra MR. Molecular and cellular basis of immune protection of mucosal surfaces. *Physiol Rev*. 1992;72(4):853–879.
98. Phillips AD, France NE, Walker-Smith JA. The structure of the enterocyte in relation to its position on the villus in childhood: an electron microscopical study. *Histopathology*. 1979;3(2):117–130.
99. Snoeck V, Goddeeris B, Cox E. The role of enterocytes in the intestinal barrier function and antigen uptake. *Microbes Infect*. 2005;7(7-8):997–1004.
100. Schindler J, Nothwang HG. Aqueous polymer two-phase systems: effective tools for plasma membrane proteomics. *Proteomics*. 2006;6(20):5409–5417.
101. Massey-Harroche D. Epithelial cell polarity as reflected in enterocytes. *Microsc Res Tech*. 2000;49(4):353–362.
102. Ko J, Mayer L. Oral tolerance: lessons on treatment of food allergy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(12):1299–1303.
103. Strober W, Kelsall B, Marth T. Oral tolerance. *J Clin Immunol*. 1998;18(1):1–30.
104. Strobel S, Ferguson A. Modulation of intestinal and systemic immune responses to a fed protein antigen, in mice. *Gut*. 1986;27(7):829–837.
105. Strobel S, Ferguson A. Immune responses to fed protein antigens in mice. 3. Systemic tolerance or priming is related to age at which antigen is first encountered. *Pediatr Res*. 1984;18(7):588–594.
106. Kopac P, Rudin M, Gentinetta T, et al. Continuous apple consumption induces oral tolerance in birch-pollen-associated apple allergy. *Allergy*. 2012;67(2):280–285.
107. Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):83–91: e1.
108. Nakada M, Nishizaki K, Yoshino T, et al. CD80 (B7-1) and CD86 (B7-2) antigens on house dust mite-specific T cells in atopic disease function through T-T cell interactions. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(1):222–227.
109. Teft WA, Kirchhof MG, Madrenas J. A molecular perspective of CTLA-4 function. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:65–97.
110. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:515–548.
111. von Boehmer H. Mechanisms of suppression by suppressor T cells. *Nat Immunol*. 2005;6(4):338–344.
112. Leibson PJ. The regulation of lymphocyte activation by inhibitory

receptors. *Curr Opin Immunol*. 2004;16(3):328–336.
113. Kaufman M, Andris F, Leo O. A logical analysis of T cell activation and anergy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(7):3894–3899.
114. Friedman A, Weiner HL. Induction of anergy or active suppression following oral tolerance is determined by antigen dosage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91(14):6688–6692.
115. Melamed D, Fishman-Lovell J, Uni Z, Weiner HL, Friedman A. Peripheral tolerance of Th2 lymphocytes induced by continuous feeding of ovalbumin. *Int Immunol*. 1996;8(5):717–724.
116. Melamed D, Friedman A. In vivo tolerization of Th1 lymphocytes following a single feeding with ovalbumin: anergy in the absence of suppression. *Eur J Immunol*. 1994;24(9):1974–1981.
117. Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance. *Immunol Rev*. 2005;206:232–259.
118. Perez-Machado MA, Ashwood P, Thomson MA, et al. Reduced transforming growth factor-beta1-producing T cells in the duodenal mucosa of children with food allergy. *Eur J Immunol*. 2003;33(8):2307–2315.
119. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol*. 1991;147(11):3815–3822.
120. Duchmann R, Zeitz M. T regulatory cell suppression of colitis: the role of TGF-beta. *Gut*. 2006;55(5):604–606.
121. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest*. 2007;117(1):41–49.
122. Wolf JL, Bye WA. The membranous epithelial (M) cell and the mucosal immune system. *Annu Rev Med*. 1984;35:95–112.
123. Neutra MR, Pringault E, Kraehenbuhl JP. Antigen sampling across epithelial barriers and induction of mucosal immune responses. *Annu Rev Immunol*. 1996;14:275–300.
124. Neutra MR. M cells in antigen sampling in mucosal tissues. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1999;236:17–32.
125. Niedergang F, Kweon MN. New trends in antigen uptake in the gut mucosa. *Trends Microbiol*. 2005;13(10):485–490.
126. Snoeck V, Goddeeris B, Cox E. The role of enterocytes in the intestinal barrier function and antigen uptake. *Microbes Infect*. 2005;7(7-8):997–1004.
127. Pappenheimer JR, Volpp K. Transmucosal impedance of small intestine: correlation with transport of sugars and amino acids. *Am J Physiol*. 1992;263(2 Pt. 1):C480–C493.
128. Madara JL, Pappenheimer JR. Structural basis for physiological regulation of paracellular pathways in intestinal epithelia. *J Membr Biol*. 1987;100(2):149–164.
129. Planchon SM, Martins CA, Guerrant RL, Roche JK. Regulation of intestinal epithelial barrier function by TGF-beta 1. Evidence for its role in abrogating the effect of a T cell cytokine. *J Immunol*.

1994;153(12):5730–5739.
130. Resta-Lenert S, Barrett KE. Probiotics and commensals reverse TNF-alpha- and IFN-gamma-induced dysfunction in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*. 2006;130(3):731–746.
131. Colgan SP, Resnick MB, Parkos CA, et al. IL-4 directly modulates function of a model human intestinal epithelium. *J Immunol*. 1994;153(5):2122–2129.
132. Madden KB, Whitman L, Sullivan C, et al. Role of STAT6 and mast cells in IL-4- and IL-13-induced alterations in murine intestinal epithelial cell function. *J Immunol*. 2002;169(8):4417–4422.
133. Husby S, Jensenius JC, Svehag SE. Passage of undegraded dietary antigen into the blood of healthy adults. Quantification, estimation of size distribution, and relation of uptake to levels of specific antibodies. *Scand J Immunol*. 1985;22(1):83–92.

134. Mayer L. Epithelial cell antigen presentation. *Curr Opin Gastroenterol*. 2000;16(6):531–535.
135. Bajtay Z, Csomor E, Sandor N, Erdei A. Expression and role of Fc- and complement-receptors on human dendritic cells. *Immunol Lett*. 2006;104(1-2):46–52.
136. Giodini A, Rahner C, Cresswell P. Receptor-mediated phagocytosis elicits cross-presentation in nonprofessional antigen-presenting cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(9):3324–3329.
137. Brandtzaeg P. Nature and function of gastrointestinal antigen-presenting cells. *Allergy*. 2001;56(Suppl. 67):16–20.
138. Hershberg RM, Framson PE, Cho DH, et al. Intestinal epithelial cells use two distinct pathways for HLA class II antigen processing. *J Clin Invest*. 1997;100(1):204–215.
139. Mayer L, Eisenhardt D, Salomon P, Bauer W, Plous R, Piccinini L. Expression of class II molecules on intestinal epithelial cells in humans. Differences between normal and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1991;100(1):3–12.
140. Hershberg RM, Cho DH, Youakim A, et al. Highly polarized HLA class II antigen processing and presentation by human intestinal epithelial cells. *J Clin Invest*. 1998;102(4):792–803.
141. Hershberg RM, Mayer LF. Antigen processing and presentation by intestinal epithelial cells—polarity and complexity. *Immunol Today*. 2000;21(3):123–128.
142. Mayer L, Shlien R. Evidence for function of Ia molecules on gut epithelial cells in man. *J Exp Med*. 1987;166(5):1471–1483.
143. Panja A, Blumberg RS, Balk SP, Mayer L. CD1d is involved in T cell-intestinal epithelial cell interactions. *J Exp Med*. 1993;178(3):1115–1119.
144. Campbell NA, Park MS, Toy LS, et al. A non-class I MHC intestinal epithelial surface glycoprotein, gp180, binds to CD8. *Clin Immunol*. 2002;102(3):267–274.
145. Yio XY, Mayer L. Characterization of a 180-kDa intestinal epithelial cell membrane glycoprotein, gp180. A candidate molecule mediating t cell-epithelial cell interactions. *J Biol Chem*. 1997;272(19):12786–12792.
146. Perera L, Shao L, Patel A, et al. Expression of nonclassical class I molecules by intestinal epithelial cells. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(3):298–307.
147. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*. 1998;392(6673):245–252.
148. Tacke F, Randolph GJ. Migratory fate and differentiation of blood monocyte subsets. *Immunobiology*. 2006;211(6-8):609–618.
149. Iwamoto S, Iwai S, Tsujiyama K, et al. TNF-alpha drives human CD14+ monocytes to differentiate into CD70+ dendritic cells evoking Th1 and Th17 responses. *J Immunol*. 2007;179(3):1449–1457.
150. Thoma-Uszynski S, Kiertscher SM, Ochoa MT, et al. Activation of toll-like receptor 2 on human dendritic cells triggers induction of IL-12,

but not IL-10. *J Immunol*. 2000;165(7):3804–3810.
151. Wu L, Dakic A. Development of dendritic cell system. *Cell Mol Immunol*. 2004;1(2):112–118.
152. Inaba K, Inaba M, Naito M, Steinman RM. Dendritic cell progenitors phagocytose particulates, including bacillus Calmette-Guerin organisms, and sensitize mice to mycobacterial antigens in vivo. *J Exp Med*. 1993;178(2):479–488.
153. Jiang W, Swiggard WJ, Heufler C, et al. The receptor DEC-205 expressed by dendritic cells and thymic epithelial cells is involved in antigen processing. *Nature*. 1995;375(6527):151–155.
154. Niess JH, Brand S, Gu X, et al. CX3CR1-mediated dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance. *Science*. 2005;307(5707):254–258.
155. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol*. 2001;2(4):361–367.
156. Chirdo FG, Millington OR, Beacock-Sharp H, Mowat AM. Immunomodulatory dendritic cells in intestinal lamina propria. *Eur J Immunol*. 2005;35(6):1831–1840.
157. Eigenmann PA, Frossard CP. The T lymphocyte in food-allergy disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3(3):199–203.
158. Williams MB, Butcher EC. Homing of naive and memory T lymphocyte subsets to Peyer's patches, lymph nodes, and spleen. *J Immunol*. 1997;159(4):1746–1752.
159. Eigenmann PA, Tropia L, Hauser C. The mucosal adhesion receptor alpha4beta7 integrin is selectively increased in lymphocytes stimulated with beta-lactoglobulin in children allergic to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(5 Pt. 1):931–936.
160. Veres G, Helin T, Arato A, et al. Increased expression of intercellular adhesion molecule-1 and mucosal adhesion molecule alpha4beta7 integrin in small intestinal mucosa of adult patients with food allergy. *Clin Immunol*. 2001;99(3):353–359.
161. Vandezande LM, Wallaert B, Desreumaux P, et al. Interleukin-5 immunoreactivity and mRNA expression in gut mucosa from patients with food allergy. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(5):652–659.
162. Rust C, Kooy Y, Pena S, Mearin ML, Kluin P, Koning F. Phenotypical and functional characterization of small intestinal TcR gamma delta + T cells in coeliac disease. *Scand J Immunol*. 1992;35(4):459–468.
163. Madara JL, Stafford J. Interferon-gamma directly affects barrier function of cultured intestinal epithelial monolayers. *J Clin Invest*. 1989;83(2):724–727.
164. Deem RL, Shanahan F, Targan SR. Triggered human mucosal T cells release tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma which kill human colonic epithelial cells. *Clin Exp Immunol*. 1991;83(1):79–84.
165. Bajaj-Elliott M, Poulsom R, Pender SL, Wathen NC, MacDonald TT.

Interactions between stromal cell-derived keratinocyte growth factor and epithelial transforming growth factor in immune-mediated crypt cell hyperplasia. *J Clin Invest*. 1998;102(8):1473–1480.
166. Mention JJ, Ben Ahmed M, Begue B, et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology*. 2003;125(3):730–745.
167. Hue S, Mention JJ, Monteiro RC, et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity*. 2004;21(3):367–377.
168. Reinecker HC, MacDermott RP, Mirau S, Dignass A, Podolsky DK. Intestinal epithelial cells both express and respond to interleukin 15. *Gastroenterology*. 1996;111(6):1706–1713.
169. Ebert EC. Interleukin 15 is a potent stimulant of intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1439–1445.
170. Bauer S, Groh V, Wu J, et al. Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA. *Science*. 1999;285(5428):727–729.
171. Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, et al. Coordinated induction by IL15 of a TCR-independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. *Immunity*. 2004;21(3):357–366.
172. Mori F, Barni S, Cianferoni A, Pucci N, de Martino M, Novembre E. Cytokine expression in CD3 +cells in an infant with food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): case report. *Clin Dev Immunol*. 2009;2009:679381.
173. Chung HL, Hwang JB, Park JJ, Kim SG. Expression of transforming growth factor beta1, transforming growth factor type I and II receptors, and TNF-alpha in the mucosa of the small intestine in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(1):150–154.
174. Shek LP, Bardina L, Castro R, Sampson HA, Beyer K. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders. *Allergy*. 2005;60(7):912–919.
175. Heyman M, Darmon N, Dupont C, et al. Mononuclear cells from infants allergic to cow's milk secrete tumor necrosis factor alpha, altering intestinal function. *Gastroenterology*. 1994;106(6):1514–1523.
176. Penttila IA, van Spriel AB, Zhang MF, et al. Transforming growth factor-beta levels in maternal milk and expression in postnatal rat duodenum and ileum. *Pediatr Res*. 1998;44(4):524–531.
177. Kokkonen J, Holm K, Karttunen TJ, Maki M. Children with untreated food allergy express a relative increment in the density of duodenal gammadelta+ T cells. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(11):1137–1142.
178. Nilsen EM, Lundin KE, Krajci P, Scott H, Sollid LM, Brandtzaeg P.

Gluten specific, HLA-DQ restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon gamma. *Gut*. 1995;37(6):766–776.
179. Schade RP, Van Ieperen-Van Dijk AG, Van Reijsen FC, et al. Differences in antigen-specific T-cell responses between infants with atopic dermatitis with and without cow's milk allergy: relevance of TH2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(6):1155–1162.
180. Schade RP, Tiemessen MM, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CA, van Hoffen E. The cow's milk protein-specific T cell response in infancy and childhood. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(6):725–730.
181. Paajanen L, Kokkonen J, Karttunen TJ, Tuure T, Korpela R, Vaarala O. Intestinal cytokine mRNA expression in delayed-type cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43(4):470–476.
182. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: clinical perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(Suppl):S45–S49.
183. Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy. *J Exp Med*. 2004;199(12):1679–1688.
184. Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med*. 1991;324(16):1110–1118.
185. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):11–28: quiz 9.
186. Kelly KJ. Eosinophilic gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(Suppl):S28–S35.
187. Jaffe JS, Metcalfe DD. Cytokines and their role in the pathogenesis of severe food hypersensitivity reactions. *Ann Allergy*. 1993;71(4):362–364.
188. Johnstone JM, Morson BC. Eosinophilic gastroenteritis. *Histopathology*. 1978;2(5):335–348.
189. Rothenberg ME, Zimmermann N, Mishra A, et al. Chemokines and chemokine receptors: their role in allergic airway disease. *J Clin Immunol*. 1999;19(5):250–265.
190. Shinagawa K, Trifilieff A, Anderson GP. Involvement of CCR3-reactive chemokines in eosinophil survival. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;130(2):150–157.
191. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, et al. Enterocyte expression of the eotaxin and interleukin-5 transgenes induces compartmentalized dysregulation of eosinophil trafficking. *J Biol Chem*. 2002;277(6):4406–4412.
192. Huang JJ, Joh JW, Fuentebella J, et al. Eotaxin and FGF enhance signaling through an extracellular signal-related kinase (ERK)-dependent pathway in the pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):25.
193. Fox VL, Nurko S, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis: it's not just kid's stuff. *Gastrointest Endosc*. 2002;56(2):260–270.

194. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(6):1312–1319.
195. Blanchard C, Stucke EM, Rodriguez-Jimenez B, et al. A striking local esophageal cytokine expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):208–217: e1-e7.
196. Symon FA, Walsh GM, Watson SR, Wardlaw AJ. Eosinophil adhesion to nasal polyp endothelium is P-selectin-dependent. *J Exp Med*. 1994;180(1):371–376.
197. Wardlaw AJ, Walsh GM, Symon FA. Adhesion interactions involved in eosinophil migration through vascular endothelium. *Ann NY Acad Sci*. 1996;796:124–137.
198. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med*. 1998;338(22):1592–1600.
199. Hogan SP, Rothenberg ME. Eosinophil function in eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2006;6(1):65–71.
200. Hogan SP, Rothenberg ME, Forbes E, Smart VE, Matthaei KI, Foster PS. Chemokines in eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004;4(1):74–82.
201. Miike S, Kita H. Human eosinophils are activated by cysteine proteases and release inflammatory mediators. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):704–713.
202. Venge P, Bystrom J, Carlson M, et al. Eosinophil cationic protein (ECP): molecular and biological properties and the use of ECP as a marker of eosinophil activation in disease. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(9):1172–1186.
203. Furuta GT, Nieuwenhuis EE, Karhausen J, et al. Eosinophils alter colonic epithelial barrier function: role for major basic protein. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;289(5):G890–G897.
204. Wang J, Slungaard A. Role of eosinophil peroxidase in host defense and disease pathology. *Arch Biochem Biophys*. 2006;445(2):256–260.
205. Young JD, Peterson CG, Venge P, Cohn ZA. Mechanism of membrane damage mediated by human eosinophil cationic protein. *Nature*. 1986;321(6070):613–616.
206. O'Donnell MC, Ackerman SJ, Gleich GJ, Thomas LL. Activation of basophil and mast cell histamine release by eosinophil granule major basic protein. *J Exp Med*. 1983;157(6):1981–1991.
207. Otamiri T, Sjodahl R. Oxygen radicals: their role in selected gastrointestinal disorders. *Dig Dis*. 1991;9(3):133–141.
208. Spalteholz H, Panasenko OM, Arnhold J. Formation of reactive halide species by myeloperoxidase and eosinophil peroxidase. *Arch Biochem Biophys*. 2006;445(2):225–234.
209. Nielsen OH, Ahnfelt-Ronne I, Elmgreen J. Abnormal metabolism of arachidonic acid in chronic inflammatory bowel disease: enhanced release of leucotriene B4 from activated neutrophils. *Gut*.

1987;28(2):181–185.
210. Rothenberg ME, Mishra A, Brandt EB, Hogan SP. Gastrointestinal eosinophils. *Immunol Rev*. 2001;179:139–155.
211. Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut*. 1990;31(1):54–58.
212. Powell GK. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. Clinical features and standardization of challenge. *J Pediatr*. 1978;93(4):553–560.
213. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(Suppl.):S58–S60.
214. Green PH, Jabri B. Celiac disease. *Annu Rev Med*. 2006;57:207–221.
215. Walsh SV, Antonioli DA, Goldman H, et al. Allergic esophagitis in children: a clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(4):390–396.
216. Sampson HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2 Suppl):S540–S547.
217. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt. 1):829–835.
218. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: clinical perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(Suppl):S45–S49.
219. Odze RD, Wershil BK, Leichtner AM, Antonioli DA. Allergic colitis in infants. *J Pediatr*. 1995;126(2):163–170.
220. Sollid LM, Jabri B. Is celiac disease an autoimmune disorder? *Curr Opin Immunol*. 2005;17(6):595–600.
221. Stepniak D, Koning F. Celiac disease—sandwiched between innate and adaptive immunity. *Hum Immunol*. 2006;67(6):460–468.
222. Rostom A, Dube C, Cranney A, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl. 1):S38–S46.
223. Furuta GT. Emerging questions regarding eosinophil's role in the esophago-gastrointestinal tract. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22(6):658–663.
224. Guajardo JR, Plotnick LM, Fende JM, Collins MH, Putnam PE. Rothenberg Me. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: a world-wide-web based registry. *J Pediatr*. 2002;141(4):576–581.

Alergias alimentarias: características moleculares e inmunológicas

Heimo Breiteneder[1]

E.N. Clare Mills[2]

[1] *Department of Pathophysiology and Allergy Research, Medical University of Vienna, Vienna, Austria*
[2] *Manchester Institute of Biotechnology, University of Manchester, Manchester, UK*

Conceptos clave

- Los alérgenos alimentarios pertenecen a un número limitado de familias de proteínas con diferentes propiedades moleculares, lo que puede suponer que las rutas de sensibilización varíen entre las distintas familias de alérgenos.
- Los alérgenos alimentarios que sensibilizan a través del aparato digestivo tienen características moleculares que aumentan la estabilidad a la desnaturalización térmica y proteolítica.
- Dos familias de alérgenos (caseínas y cupinas), que se cree que sensibilizan a través del aparato digestivo, conservan su alergenicidad incluso después de la digestión por razones que no se conocen.
- Generalmente, los alérgenos de los alimentos vegetales relacionados con alérgenos del polen no tienen características que aumenten su estabilidad y solo

producen un síndrome de alergia bucal (SAB) como una reacción secundaria a la sensibilización primaria al polen.

Introducción

La era posgenómica, con su explosión de información sobre las secuencias de proteínas y el genoma, nos permite estudiar las relaciones moleculares de nuevas maneras y, en particular, en el contexto de la evolución de las proteínas. Las proteínas alérgenas no aparecieron de repente en el panorama de las proteínas, sino que son el resultado de una larga cadena de procesos formativos que dieron lugar a la creación de estructuras proteicas que son tratadas como alérgenas por el sistema inmunitario de algunos individuos. Cada vez existe más bibliografía que demuestra que los alérgenos sesgan la respuesta inmunitaria al interactuar con los receptores inmunitarios innatos conservados [1,2]. Los alérgenos se limitan a un número muy pequeño de familias de proteínas con estructuras o armazones tridimensionales característicos, como se ha observado en los alérgenos de los alimentos vegetales [3] y del polen [4]. En la base de datos AllFam (http://www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam/; último acceso en agosto de 2013) se enumeran todas las familias de proteínas que contienen alérgenos [5]. El origen de algunos de estos armazones proteicos se remonta a las arqueas, como es el caso de las superfamilias cupina [6] o Bet v 1 [7]. Sin embargo, la superfamilia que contiene los alérgenos más destacados es la superfamilia de la prolamina, que parece haberse originado solo después de que las plantas conquistaran la Tierra. La mayoría de los miembros de esta superfamilia parece limitarse a las semillas de plantas dicotiledóneas [8]; sin embargo, se han identificado proteínas relacionadas con la albúmina 2S en las esporas del helecho avestruz [9]. Los ancestros comunes de los helechos y las angiospermas vivieron hace más de 300 millones de años. Algunas de las estructuras proteicas evolucionadas han tenido tanto éxito que se han conservado en las plantas y los animales, como es el caso de las proteínas de tipo taumatina [10]. En resumen, parece que la alergenicidad está relacionada con ciertas características estructurales de las moléculas que pertenecen a un número limitado de familias de proteínas. En general, dentro de una familia de proteínas determinada, los alérgenos representan solo una parte de sus miembros, como se ha demostrado en la familia de proteínas Bet v 1 [7,11]. Además de la alergenicidad intrínseca de un armazón proteico, en la sensibilización a una proteína determinada también influyen cuestiones de la exposición, y algunas proteínas no se encuentran en los tejidos comestibles o solo se expresan transitoriamente durante el desarrollo, de forma que las concentraciones en el medio de exposición son bajas. Está muy aceptado que el potencial alérgeno de una proteína también tiene que tenerse en cuenta en el contexto de un sistema inmunitario del huésped predispuesto hacia la atopia. En este capítulo se analizan las familias más importantes de alérgenos alimentarios animales y vegetales.

Familias de proteínas alérgenas alimentarias

Basándose en las secuencias de aminoácidos compartidas y en las estructuras tridimensionales conservadas, las proteínas pueden clasificarse en familias utilizando diversas herramientas de bioinformática que constituyen el pilar de varias bases de datos de las familias de las proteínas, como la Pfam [12]. Durante los últimos 15 años ha aumentado rápidamente el número de alérgenos bien descritos que se han secuenciado, y ahora se están recogiendo en una serie de bases de datos para facilitar el análisis bioinformático (tabla 4.1) [18,19]. Se ha realizado este análisis de los alérgenos alimentarios, tanto vegetales [3] como animales [20], así como de los alérgenos del polen [4]. La versión actual de la AllFam, del 9 de septiembre de 2011, ilustra la distribución similar de los alérgenos alimentarios animales y vegetales en las familias de proteínas, de forma que la mayoría de los alérgenos pertenecen a tan solo tres o cuatro familias, con entre 20 y 30 subfamilias que comprenden entre uno y tres alérgenos cada una. Con respecto a los alérgenos alimentarios, alrededor del 60% de los alérgenos vegetales pertenecen a solo cuatro familias de proteínas: prolaminas, cupinas, relacionadas con Bet v 1 y profilinas [3], lo que apoya los enfoques molecular y estructural para la clasificación de los alérgenos alimentarios vegetales [8,21]. Del mismo modo, los alérgenos alimentarios animales se pueden clasificar en tres familias principales: el dominio EF-hand, tropomiosinas y caseínas [5,20]. Estos patrones de distribución plantean la pregunta de por qué ciertos armazones proteicos dominan el panorama de la estructura de los alérgenos. ¿Existen características estructurales que predisponen a ciertas proteínas a convertirse en alérgenos? El análisis detallado de los elementos de la estructura secundaria de las proteínas no ha demostrado ninguna relación con la alergenicidad [22], pero las relaciones entre la estructura y la función de las proteínas pueden ser muy sutiles. Utilizando la clasificación en familias de los alérgenos alimentarios, resumiremos las propiedades de los alérgenos alimentarios conocidos y analizaremos cómo sus estructuras y propiedades podrían ser responsables de su potencial alérgeno.

Tabla 4.1

Bases de datos de los alérgenos.

Base de datos	Entidad	Tipo de base de datos	Registro	Citas	URL
AllergenOnline	University of Nebraska, Food Allergy Research and Resource Programme (FARRP), USA	Depósito de secuencias de alérgenos que se puede descargar fácilmente para su posterior análisis	Revisión por un grupo especial con actualizaciones anuales de la base de datos	N/D	http://allergenonline.com; último acceso en agosto de 2013
WHO-International Union of Immunological Societies (IUIS)	University of Nebraska Lincoln, USA	Depósito de secuencias de alérgenos con enlaces; organizado por la filogenia	Una comisión de expertos revisa las presentaciones de nuevos alérgenos; el único organismo oficialmente capaz de dar denominaciones de alérgenos	13	http://www.allergen.org/; último acceso en agosto de 2013
The Allergen Database	The Food and Environment Research Agency	Información sobre alérgenos y epítopos	No definido	N/D	http://allergen.csl.gov.uk/; último acceso en agosto de 2013
Structural Database of Allergen Proteins (SDAP)	University of Texas, USA	Depósito de secuencias de alérgenos, estructuras y modelos. Organizado por familias de alérgenos	Registrada por científicos de la University of Texas con la supervisión de un comité de expertos	14	http://fermi.utmb.edu/SDAP/sdap_ver.html; último acceso en agosto de 2013
AllFam	Medical University of Vienna, Austria	Clasifica las secuencias de alérgenos seleccionadas de la base de datos Allergome	Registrada por científicos de la entidad promotora de la base de datos	5	http://www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam/; último acceso en agosto de 2013
Allergen Database for Food Safety (ADFS)	National Institute of Health Sciences, Japan	Contiene información sobre los alérgenos de AllergenOnline, complementada con información de UniProt junto con otras sustancias alérgenas de All Allergy	No definido	N/D	http://allergen.nihs.go.jp/ADFS/; último acceso en agosto de 2013
AllerMatch	Colaboración entre RIKILT—Institute of Food Safety y Plant Research International, The Netherlands	Tres bases de datos enlazadas de secuencias de alérgenos derivadas de UNIPROT, IUIS y una combinación de ambas bases de datos	No definido	15	http://www.allermatch.org/; último acceso en agosto de 2013
Allergome	Allergy Data Laboratories sc (ADL), Italia	Información sobre moléculas y fuentes alérgenas	No definido	16	http://www.allergome.org/; último acceso en agosto de 2013
Informall	Institute of Food Research, UK	Información sobre alimentos alérgenos y moléculas de alérgenos	Revisada por científicos del IFR con la supervisión de un equipo de expertos	17	http://www.foodallergens.info/; último acceso en agosto de 2013

Alérgenos alimentarios de origen animal (Tabla 4.2)

Tropomiosinas

Las tropomiosinas son una familia de proteínas estrechamente relacionadas presentes en las células musculares y no musculares [36]. Junto con la actina y la miosina, desempeñan una función reguladora clave en la contracción muscular, contienen 40 repeticiones de heptapéptido ininterrumpidas y son proteínas bicatenarias que se presentan en espirales enrolladas de forma α-helicoidal [37]. Las tropomiosinas forman polímeros cabeza-cola a lo largo de un filamento de actina [38] y son los alérgenos principales de dos grupos de invertebrados, los crustáceos y los moluscos, a los que generalmente se hace referencia como mariscos. Se asume que varias especies de gambas, cangrejos, calamares y abulones son especialmente responsables de las alergias a los mariscos. En varios laboratorios se identificaron originalmente las tropomiosinas como los principales alérgenos de las gambas [39-41], y hoy se reconocen como los panalérgenos de los invertebrados [42]. Los dos primeros residuos de la región de unión a la IgE (epítopo) en la porción C-terminal de la proteína parecen ser cruciales para la unión de la IgE y no se encuentran en las tropomiosinas de los vertebrados. Como consecuencia de la falta de homología de los epítopos de la IgE, no hay reactividad cruzada entre la IgE de las personas alérgicas al marisco y las tropomiosinas musculares animales. Las tropomiosinas alérgenas son termoestables, y existe reactividad cruzada entre las distintas especies de crustáceos y moluscos [43]. Los extractos de la gamba *Penaeus indicus* hervido contenían Pen i 1 sin alteración de la alergenicidad [44]. También se detectaron alérgenos hidrosolubles de las gambas en el agua después de la cocción [45].

Tabla 4.2

Modelos de alérgenos alimentarios de origen animal.

Alérgeno alimentario de origen animal (familia)	Función	Fuente	Nombre del alérgeno	Secuencia de acceso	Referencia
Familia de la tropomiosina	Las tropomiosinas se unen a la actina en el músculo para aumentar la estabilidad y la rigidez del filamento fino. Pueden desempeñar una función importante con las troponinas en el control de la contracción muscular	Langostino tigre negro (*Penaeus monodon*)	Pen m 1	A1KYZ2	23
		Langostino del mar del Norte (*Crangon crangon*)	Cra c 1	D7F1J4	24
		Langosta americana (*Homarus americanus*)	Hom a 1	O44119	25
		Calamar (*Todarodes pacificus*)	Tod p 1	Solo péptidos	26
		Ostra (*Crassostrea gigas*)	Cra g 1, Cra g 2, Cra g 1.03	Q95WY0	27
		Abulón (*Haliotis diversicolor*)	Hal d 1	Q9GZ71	28
Familia de la parvalbúmina	Las parvalbúminas controlan el flujo de calcio que vuelve de la troponina C a las bombas de unión de la membrana después de una contracción muscular	Bacalao (*Gadus morhua*)	Gad m 1	Q90YK9, Q90YL0	29
		Carpa (*Cyprinus carpio*)	Cyp c 1.01, Cyp c 1.02	Q8UUS3, Q8UUS2	30
Caseínas	Las caseínas forman complejos micelares estables de proteínas y fosfato de calcio en la leche de los mamíferos	Vaca doméstica (*Bos taurus*)	Bos d 8: fracción total de caseína		31
			Bos d 9: α_{s1}-caseína	P02662	32
			Bos d 10: α_{s2}-caseína	P02663	33
			Bos d 11: β-caseína	P02666	34
			Bos d 12: κ-caseína	P02668	35

Parvalbúminas

Las parvalbúminas, los principales alérgenos del pescado, pertenecen a la amplia gama de proteínas de unión al calcio que son extremadamente abundantes y tienen reactividad cruzada en muchas especies de peces [46]. Se

encuentran en grandes concentraciones en el músculo blanco de muchas especies de peces y se caracterizan por la posesión de un dominio de unión al calcio muy extendido, que se conoce como EF-hand [47]. El EF-hand es un diseño que consta de un bucle de 12 residuos aminoácidos que está flanqueado a ambos lados por un dominio α-helicoidal de 12 residuos. Las parvalbúminas comprenden tres de estos dominios [48], y dos de ellos pueden unirse al calcio [49]. Las parvalbúminas son importantes para la relajación de las fibras musculares mediante la unión del calcio libre intracelular [50]. La unión de los ligandos del calcio es necesaria para la conformación correcta de la parvalbúmina, la pérdida del calcio produce un gran cambio de la conformación con una pérdida asociada de la capacidad de unión a la IgE [45,51,52]. Las parvalbúminas con iones calcio unidos poseen una notable estabilidad frente a la desnaturalización por el calor [53-55]. Evidentemente, la capacidad de actuar como alérgenos principales del pescado está vinculada a su estabilidad al calor, los productos químicos desnaturalizantes y las enzimas proteolíticas [56]. Pueden subdividirse en dos linajes evolutivos distintos, las α- y las β-parvalbúminas, aunque sus estructuras generales son muy similares. Por lo general, las β-parvalbúminas son alérgenas. La Gad c 1, un alérgeno del bacalao, fue la primera parvalbúmina del pescado alérgena que se purificó y se describió [57,58]. Hoy en día, se han descrito β-parvalbúminas alérgenas de muchas especies de peces óseos diferentes y se consideran panalérgenos de los peces [59]. Recientemente, también se han descrito dos parvalbúminas alérgenas de la raya roja [60]. La reactividad cruzada entre el músculo de los peces y de la rana en individuos alérgicos al pescado se ha atribuido a las similitudes estructurales entre sus parvalbúminas [61]. También se ha descrito como alérgena una α-parvalbúmina de la rana [62].

Caseínas

Las caseínas, proteínas estructuralmente móviles, se encuentran en la leche de los mamíferos en una concentración de alrededor de 15 mg/ml y son responsables de la unión del calcio a través de grupos de residuos fosfoserina y/o fosfotreonina de las α_{s1}-, α_{s2}- y β-caseína. Los polipéptidos de la caseína forman una capa alrededor del fosfato cálcico amorfo para formar microestructuras llamadas nanogránulos, que permiten que las concentraciones de calcio de la leche superen el límite de solubilidad del fosfato cálcico. Los nanogránulos se ensamblan en las micelas de caseína presentes en la leche, que a su vez están estabilizadas por la κ-caseína [63]. Las caseínas α y β están relacionadas con la familia de fosfoproteínas ligadas al calcio secretoras junto con proteínas relacionadas con la mineralización y proteínas salivales, mientras que las κ-caseínas pueden estar relacionadas lejanamente con la cadena γ del fibrinógeno [64]. Las caseínas son los principales alérgenos alimentarios implicados en la alergia a la leche de vaca, que afecta predominantemente a los niños pequeños. En los estudios sobre la

reactividad cruzada de la IgE entre los diferentes tipos de caseínas en un grupo de lactantes alérgicos a la leche de vaca, se descubrió que el 90% tenían IgE sérica contra la α_{S2}-caseína, el 55% tenían IgE sérica contra la α_{S1}-caseína y solo el 15% tenían IgE contra la β-caseína [65]. Este patrón de reactividad parece estar relacionado con el grado de similitud entre las caseínas bovina y humana, y las caseínas menos parecidas a las caseínas humanas son más reactivas. Por lo tanto, la β-caseína bovina parece ser la menos reactiva y tiene la mayor identidad con la caseína humana, del 53%, mientras que las α_{s2}-caseínas bovinas fueron las más reactivas y las que menos se parecían, con solo alrededor de un 16% de identidad con la homóloga humana más próxima, la α_{s1}-caseína, el gen de la α_{s2}-caseína no se expresa en los seres humanos. Existe una considerable similitud en las caseínas de diferentes leches de mamíferos que se utilizan para el consumo humano, lo que explica la reactividad cruzada de la IgE. Se ha observado que los pacientes alérgicos a la leche de vaca generalmente reaccionan a la leche de cabra tras la provocación alimentaria oral [66], ya que las caseínas del ganado vacuno y de las cabras tienen identidades de secuencia de más del 90%. Sin embargo, parece que, cuando esta identidad de secuencia se reduce a entre el 22 y el 66%, como es el caso entre las caseínas de la leche de yegua y de vaca, se asocia a tolerancia, ya que los individuos con tolerancia a la leche de vaca pueden tolerar la leche de yegua [67] y no muestran reactividad cruzada de la IgE a las proteínas de leche de especies como el camello [68]. Las κ-caseínas bovina y humana comparten alrededor de un 50% de homología y los intentos para mapear los epítopos de la β-caseína bovina han demostrado la presencia de epítopos de la IgE compartidos [69], como ocurre con la β-caseína [70]. Estas similitudes pueden explicar las reacciones alérgicas infrecuentes a la leche humana que se han observado [71]. Los estudios recientes en los que se ha utilizado una combinación de α_{s1}-caseína recombinante expresada en *Escherichia coli* y péptidos sintéticos han demostrado la presencia de epítopos de la IgE que abarcan la secuencia de la proteína [72]. Sin embargo, es necesario tratar estos datos con cautela, ya que estas proteínas recombinantes carecen de las modificaciones postraslacionales significativas de la caseína, en particular la fosforilación hasta de nueve residuos de serina que abarcan la secuencia de la proteína, cuya pérdida se ha demostrado que afecta a la reactividad de la IgE [73].

Familias menores

Lipocalinas

Las lipocalinas son un grupo de diversas proteínas que comparten alrededor del 20% de identidad de secuencia con estructuras tridimensionales conservadas que se caracterizan por un túnel central, que a menudo pueden acomodar una diversidad de ligandos lipofílicos [74]. Se cree que actúan como portadores de sustancias odoríferas, esteroides, lípidos y feromonas,

entre otros, y se están relacionando con una serie de funciones biológicas, desde la regulación del metabolismo de la glucosa [75] hasta actuar como moderadores del funcionamiento inmunitario innato [76]. La mayoría de los alérgenos lipocalina son respiratorios, y se han identificado como los principales alérgenos en la orina de roedores, la caspa y la saliva de animales, así como en insectos como las cucarachas; la única lipocalina que actúa como un alérgeno alimentario es el alérgeno de la leche de vaca, la β-lactoglobulina [77]. Recientemente se ha demostrado que el receptor de membrana que interactúa con la lipocalina (LIMR) media la captación de la β-lactoglobulina en un modelo de una línea celular del neurocarcinoma [78], y puede explicar la absorción por el intestino.

Familia de la lisozima

La lisozima de tipo C y las α-lactoalbúminas pertenecen al clan 22 de la familia glucósido hidrolasa de la superfamilia *O*-glucosil hidrolasa, y probablemente han evolucionado a partir de una proteína ancestral común. Sin embargo, tienen claramente diferentes funciones: la α-lactoalbúmina participa en la síntesis de lactosa en la leche, mientras que la lisozima actúa como una muramidasa que hidroliza los peptidoglucanos que se encuentran en las paredes celulares bacterianas. Además, la α-lactoalbúmina, a diferencia de la lisozima del huevo de gallina, se une al calcio. Dos alérgenos alimentarios pertenecen a este clan: la lisozima menor del huevo de gallina (Gal d 4) y la α-lactoalbúmina menor de la leche de vaca. Estas proteínas comparten poca homología de secuencia, pero tienen estructuras tridimensionales que se solapan [79].

Familia de la transferrina

Las transferrinas son glucoproteínas de unión al hierro, ricas en azufre y eucariotas, que actúan *in vivo* para controlar la concentración de hierro libre. Los miembros de la familia que se han identificado como alérgenos alimentarios menores son la lactotransferrina (lactoferrina) de la leche y la ovotransferrina de la clara de huevo de gallina [80,81].

Serpinas

Las serpinas, una clase de inhibidores de la serina proteasa, se encuentran en todos los tipos de organismos, excepto en los hongos, y participan en una variedad de procesos fisiológicos. Muchos de los miembros de la familia han perdido su actividad inhibidora [82]. Solo se ha identificado un alérgeno alimentario que pertenece a esta familia, la ovoalbúmina, el alérgeno del huevo de gallina [83].

Arginina cinasas

Las arginina cinasas pertenecen a una familia relacionada estructural y funcionalmente con el ATP: las guanido fosfotransferasas, que catalizan de

forma reversible la transferencia de fosfato entre el ATP y varios fosfógenos. Las arginina cinasas se han identificado como alérgenos en los invertebrados, entre ellos fuentes de alérgenos alimentarios como las gambas [24,84] y los alérgenos con reacción cruzada de la polilla india de la harina, los langostinos, la langosta y los mejillones [85].

Ovomucoides

Los inhibidores del Kazal, que inhiben una serie de serina proteasas, pertenecen a una familia de proteínas que comprende el inhibidor de tripsina secretora pancreática, el ovomucoide aviar y los inhibidores de la elastasa. Estas proteínas contienen entre una y siete repeticiones del inhibidor de tipo Kazal [86]. Los ovomucoides aviares contienen tres dominios inhibidores de tipo Kazal [87]. Se ha demostrado que el ovomucoide del pollo es el alérgeno dominante de la clara de huevo de gallina, Gal d 1 [66]. El Gal d 1 comprende 186 residuos de aminoácidos que se organizan en tres dominios conjuntos (Gal d 1,1, Gal d 1,2, Ga1 d 1,3). Cada dominio contiene tres enlaces disulfuro intradominio. Gal d 1,1 y Gal d 1,2 contienen dos cadenas de hidratos de carbono cada uno, y aproximadamente el 50% de los dominios de Gal d 1,3 contienen una cadena de hidratos de carbono, que puede actuar para estabilizar la proteína contra la proteólisis [88]. Otro inhibidor de Kazal se ha relacionado como el componente alérgeno de los nidos de pájaros que se utilizan para hacer la exquisita sopa china de nido de pájaro [89].

Alérgenos alimentarios de origen vegetal (Tabla 4.3)

Superfamilia de la prolamina

El nombre de la superfamilia de la prolamina deriva de las proteínas de reserva de los cereales ricos en prolina y glutamina, solubles en alcohol. Kreis et al. describieron por primera vez esta superfamilia en 1985 [105], y observaron que tres grupos de proteínas de las semillas aparentemente no relacionadas tenían un patrón conservado de residuos de cisteína. Comprendían dos tipos de proteínas de las semillas de cereales: las prolaminas ricas en azufre y los inhibidores de α-amilasa/tripsina de las semillas de cereales monocotiledóneas, junto con las albúminas 2S de almacenamiento (fig. 4.1a) que se encuentran en una variedad de semillas dicotiledóneas, como las semillas de ricino y la colza oleaginosa. Posteriormente, se identificaron otras proteínas alérgenas de bajo peso molecular que pertenecen a esta superfamilia, como la proteína hidrófoba de la soja (fig. 4.1b), proteínas de transferencia de lípidos no específicas (nsLTP; fig. 4.1c) y α-globulinas. Aparte del patrón conservado de la cisteína, existen pequeñas similitudes de secuencia entre los miembros de diferentes subfamilias. El patrón conservado de la cisteína comprende un núcleo de ocho residuos de cisteína, con un Cys-Cys característico y motivos Cys-X-Cys (X representa cualquier otro residuo). Se han encontrado dos residuos de cisteína adicionales en los inhibidores de α-amilasa/tripsina. En las prolaminas de almacenamiento de las semillas de cereales, el esqueleto disulfuro se ha alterado por la inserción de un dominio repetitivo que comprende motivos ricos en prolina y glutamina. Aunque la forma de las conectividades disulfuro formadas por los residuos de cisteína varía en los diferentes tipos de los miembros de la superfamilia de la prolamina, comparten una estructura tridimensional común. En la figura 4.1 se muestran ejemplos que ilustran las estructuras tridimensionales que comparten estas proteínas, que consisten en haces de cuatro hélices α estabilizados por enlaces disulfuro y que se organizan de forma que se crea un túnel de unión a los lípidos en las nsLTP, que está colapsado en las estructuras de la albúmina 2S. Hasta el momento no se ha identificado ningún tipo ancestral, por lo que parece que este armazón evolucionó cuando las plantas conquistaron la Tierra [106].

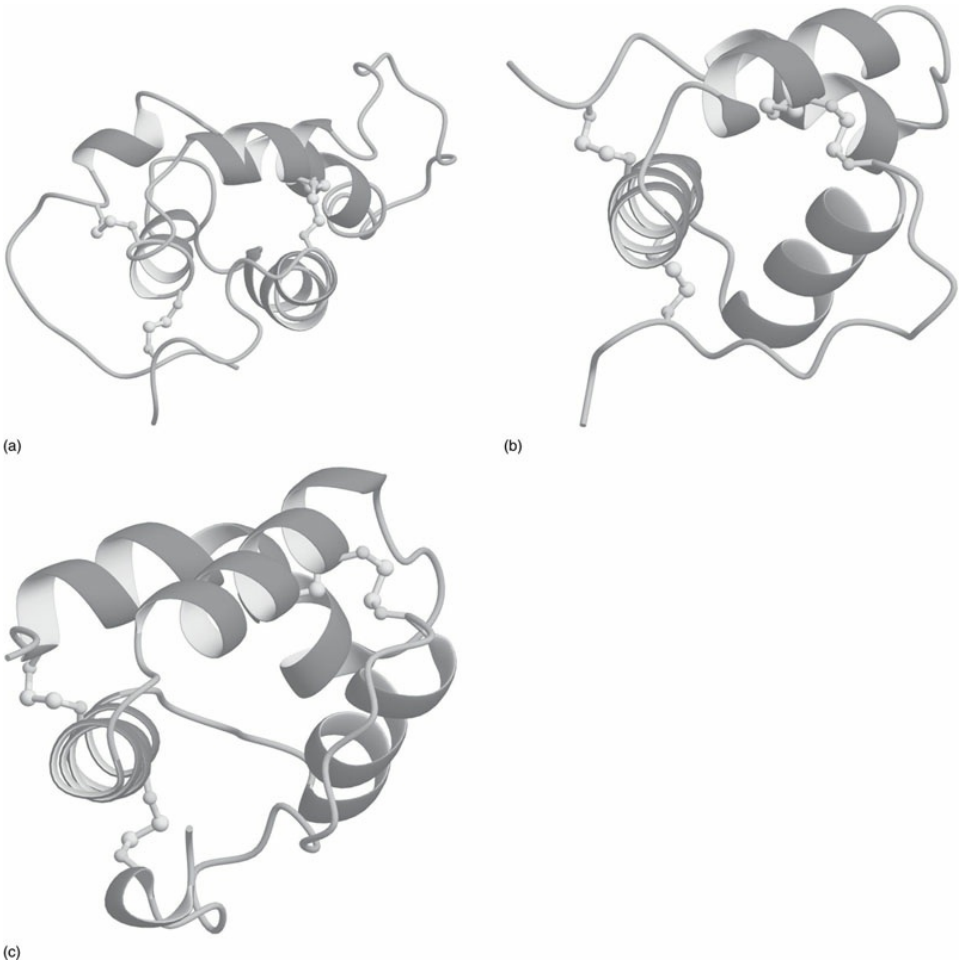


FIGURA 4.1 Estructuras típicas de varios miembros de la superfamilia de las prolaminas que se han identificado como alérgenos, que se muestran como dibujos de cintas, con bolas y palos que representan los puentes disulfuro. (a) Albúmina 2S monocatenaria típica del SFA-8 del girasol (1S6D). (b) Proteína hidrófoba de la soja (1HYP). (c) Proteína de transferencia de lípidos no específica (nsLTP) del melocotón, Pru p 3 (2B5S).

Tabla 4.3

Modelos de alérgenos alimentarios de origen vegetal.

Alérgeno alimentario de origen vegetal (familia)	Función	Fuente	Nombre del alérgeno	Secuencia de acceso	Referencia
Prolaminas	Proteínas de almacenamiento de las semillas	Trigo *(Triticum aestivum)*	Tri a 19: gliadina ω5	P08453	90
			Tri a 21: gliadina αβ	D2T2K3	91
			Tri a 26: glutenina de alto peso molecular	P10388	92
			Tri a 36: glutenina de bajo peso molecular	JF776367	ND
Proteínas de transferencia de lípidos no específicas	Función desconocida; pueden participar en el transporte de monómeros de la suberina y en la defensa de las plantas	Melocotón *(Prunus persica)*	Pru p 3	P81402	93
		Avellana *(Corylus avellana)*	Cor a 8	AF329829	94
Albúminas 2S	Proteínas de almacenamiento de las semillas	Nueces *(Juglans regia)*	Jug r 1	JRU66866	95
		Cacahuete *(Arachis hypogea)*	Ara h 2	L77197	96
			Ara h 6	AF091737	97
			Ara h 7	AF092846	98
Familia Bet v 1	Posiblemente, transporte de hormonas o lípidos de la planta	Manzana *(Malus domestica)*	Mal d 1	P43211	99
		Apio *(Apium graveolens)*	Api g 1.0101	P49372	100
		Avellanas *(Corylus avellana)*	Cor a 1.0401	Q9SWR4	101
Superfamilia de la cupina: globulinas 7S (tipo vicelina)	Proteínas de almacenamiento de las semillas	Cacahuete *(Arachis hypogea)*	Ara h 1	L34402	102
Globulinas 11S (tipo leguminosas)	Proteínas de almacenamiento de las semillas	Cacahuete *(Arachis hypogea)*	Ara h 3.0101	O82580	103
Familia de la cisteína proteasa C1	Cisteína proteasas	Kiwi *(Actinidia deliciosa)*	Actinidina	Q43367	104

El túnel de unión a los lípidos de las nsLTP es muy flexible y puede acomodarse a una amplia gama de lípidos, como las prostaglandinas [107] y hasta dos ácidos grasos que se encuentren uno junto a otro [108]. Aparte de las prolaminas de almacenamiento de las semillas, cuyas propiedades

dependen del dominio repetitivo insertado, las propiedades fisicoquímicas de los miembros de la superfamilia de la prolamina se definen por sus enlaces disulfuro intramoleculares. Las proteínas compactas, los enlaces disulfuro de los miembros de la superfamilia de la prolamina, son responsables de mantener la estructura tridimensional incluso después del calentamiento, lo que se asocia a que conserven sus propiedades alérgenas después de la cocción [109]. Su estructura y sus propiedades de unión a la IgE solo se alteran si estos enlaces se hidrolizan debido a un calentamiento muy intenso [110]. Estos mismos atributos estructurales subyacen a su resistencia a la proteólisis, y algunos miembros, entre ellos las albúminas 2S [111] y los alérgenos nsLTP [112], son muy resistentes a la digestión gástrica y duodenal. Parece que cualquier degradación que se produce deja intactos los principales sitios de unión a la IgE, lo que explica el hecho de que las digestiones gastrointestinales simuladas no alteren su capacidad de provocar reacciones cutáneas *in vivo*, como se ha observado para la nsLTP de la uva [113].

Prolaminas de los cereales

En las prolaminas de almacenamiento de las semillas se ha alterado la estructura α-helicoidal debido al dominio repetitivo insertado. Sus propiedades están controladas por este dominio, que se cree que adopta un conjunto de estructuras no plegadas y secundarias que comprenden la superposición de las estructuras β-turns o poli-ı-prolina II que pueden formar una estructura en espiral suelta [114]. Entre ellas se encuentran alrededor de la mitad de las proteínas de los granos de los cereales relacionados, el trigo, la cebada y el centeno, y las de trigo son capaces de formar grandes polímeros con enlaces disulfuro, que comprenden la fracción proteica viscoelástica conocida como gluten. Estas proteínas son característicamente insolubles en soluciones salinas diluidas, ya sea en el estado nativo o después de la reducción de los enlaces disulfuro intercatenarios, pero son solubles en alcoholes acuosos. Además de su participación en el inicio de la celiaquía, se han identificado varios tipos de prolaminas de almacenamiento de los cereales como los causantes de alergias mediadas por IgE, como las gliadinas γ, α y ω-5 [115-117], además de las subunidades HMW y LMW poliméricas de la glutenina [118-121]. Parece que la cocción afecta a la alergenicidad, y en un estudio se observó que la cocción puede ser esencial para la alergenicidad de las prolaminas de los cereales [122]. En un estudio reciente se ha demostrado que las proteínas del gluten desamidadas (que se encuentran en algunos tipos de trigo aislados), que se han tratado con álcalis, parecen ser responsables de desencadenar reacciones alérgicas en individuos que pueden tolerar las proteínas del gluten nativas. En estos pacientes predominaron las respuestas de la IgE hacia las gliadinas ω-2 y γ, y la desamidación era esencial para la unión a la IgE [123]. Este trastorno parece ser muy distinto de la alergia a las proteínas del trigo nativas, en la que hay indicios de que la desamidación elimina los epítopos de la IgE [124].

Inhibidores bifuncionales

El otro grupo de alérgenos de la superfamilia de la prolamina únicos de los cereales es el de los inhibidores de α-amilasa/tripsina, que se ha descubierto que sensibilizan a las personas a través de los pulmones y producen alergias profesionales a la harina de trigo, como el asma del panadero, o a través del aparato digestivo para los alimentos que contienen cereales, como el trigo, la cebada y el arroz. Se identificaron por primera vez en extractos hechos con mezclas de cloroformo/metanol (por lo que se denominaron proteínas CM), pero también son solubles en agua, soluciones salinas diluidas o mezclas de alcohol y agua. Estudios más detallados han revelado una serie de formas monoméricas, diméricas y tetraméricas, y muchas de las subunidades están glucosiladas [125]. Las subunidades individuales son inactivas o inhibidoras de la tripsina (y, a veces, otras proteinasas), las α-amilasas de los insectos (entre ellos, parásitos), o ambas enzimas (es decir, los inhibidores son bifuncionales). Los alérgenos que mejor se han descrito son los inhibidores de la α-amilasa de los granos de arroz [126], y hay un informe de una subunidad de M_r ~ 15.000 que está relacionada con la alergia al trigo [127,128]. También se han descrito alérgenos de M_r de 16.000 en el maíz y la cerveza (que se fabrica con cebada), que parecen pertenecer a la familia de los inhibidores de la α-amilasa [129, 130].

Albúminas 2S

Las albúminas 2S son una familia importante de proteínas de almacenamiento de las semillas [131] muy extendidas tanto en las mono- como en las dicotiledóneas, donde pueden acompañar a las proteínas de almacenamiento de las semillas cupina globulina (v. «Superfamilia de la cupina»). La mayoría de las albúminas 2S se sintetizan como cadenas sencillas de M_r de 10.000-15.000 que, dependiendo de las especies de plantas, pueden procesarse después de la traslación para producir subunidades pequeñas y grandes, que generalmente permanecen unidas por enlaces disulfuro. En algunas especies de plantas, como el cacahuete y el girasol, los precursores no se procesan y permanecen como una cadena polipeptídica única (v. fig. 4.1a). Aunque se cree que la función biológica principal de las albúminas 2S es el almacenamiento, se han atribuido otras funciones fisiológicas a estas proteínas [132]. En los últimos años, se ha descrito un número creciente de albúminas 2S como alérgenos alimentarios principales [133]. Pueden actuar tanto como alérgenos profesionales (sensibilizando a través de la inhalación de polvo) como alimentarios, y se han identificado como los principales componentes alérgenos de muchos alimentos, como los alérgenos del cacahuete Ara h 2, 6, 7 [96,97], los alérgenos de la mostaza oriental y amarilla Bra j 1 y Sin a 1 [134,135], los alérgenos Jug r 1 de las nueces [95], Ses i 1 y 2 del sésamo [136,137], Ber e 1 de las castañas [138], Ana o 1 de los anacardos [139], y las albúminas 2S de las almendras [140] y las semillas de girasol [141]. Ber e 1, que es una de las fuentes alimentarias más

ricas en aminoácidos que contienen azufre, sigue siendo un objetivo importante de los estudios nutricionales [142]. Hay algunas evidencias de que las albúminas 2S de la soja [143] y los garbanzos [144] también son alérgenas.

Proteínas de transferencia de lípidos no específicas

Una de las familias más importantes de alérgenos que se ha identificado dentro de la superfamilia de las prolaminas son las nsLTP de tipo 1, que participan en alergias graves a frutas frescas, como el melocotón en el sur de Europa, en la zona mediterránea. Se han denominado «panalérgenos» [145], son el tipo más extendido de prolaminas y se encuentran en varios órganos de las plantas, como las semillas, los frutos y los tejidos vegetativos. Además de haberse identificado en muchas frutas y semillas diferentes, también se han descrito en el polen de especies de plantas como la *Parietaria judaica* y el olivo [146,147], estableciéndose así como importantes panalérgenos de las plantas. Las nsLTP se han identificado como los principales alérgenos de las frutas, como Pru p 3 (v. fig. 4.1c) en el melocotón [148], Mal d 3 en la manzana [145] y Vit v 1 en la uva [149]. También se han descrito nsLTP alérgenas en las verduras, como los espárragos [150], los cereales, como el maíz [130], y en varios frutos secos, como las avellanas [151]. Aunque existe mucha reactividad cruzada de la IgE entre las nsLTP de especies vegetales muy relacionadas, esta reactividad cruzada disminuye significativamente cuando las similitudes de secuencia se encuentran por debajo de un límite, y la nsLTP del kiwi Act d 3 no tiene reactividad cruzada con la nsLTP Pru p 3 del melocotón [152]. Como su nombre indica, las nsLTP se definieron originalmente basándose en su capacidad *in vitro* para transferir una serie de tipos de fosfolípidos desde los liposomas a diversos tipos de membranas, como la de las mitocondrias. Sin embargo, esta no es su función *in vivo*, y se está considerando que las plantas han utilizado el armazón de las nsLTP en una amplia gama de contextos. Las que participan en las alergias alimentarias se encuentran en los tejidos epidérmicos. Esta observación, junto con sus características de unión a los lípidos, ha dado lugar a la opinión de que desempeñan una función en el transporte de los lípidos que participan en la síntesis de las capas de cutina y suberina cerosas en los tejidos vegetales externos en las semillas y el polen. Sin embargo, todavía no se conoce bien su función biológica exacta *in vivo*, aunque se han propuesto varias funciones posibles [106].

Superfamilia de la cupina

Las cupinas son una superfamilia de proteínas con funciones diversas que probablemente ha evolucionado a partir de un ancestro procariota, pero no se ha encontrado su camino hacia el reino animal. Poseen una estructura β-barril característica, y el nombre «cupina» deriva del término latino que significa barril [6]. El armazón básico se ha utilizado para una gama diversa de funciones, como las proteínas de esporulación en los hongos, las actividades

de unión con la sacarosa y las actividades enzimáticas que se encuentran en los germinados, donde el manganeso está ligado en el centro del barril. El diseño cupina se ha duplicado en las proteínas de almacenamiento de la cupina de las plantas con flores para dar lugar al motivo bicupina, que se utiliza por las proteínas de almacenamiento de las globulinas 7S y 11S. La estructura tridimensional de la globulina 11S de la soja, la proglicinina, es un ejemplo de una proteína de almacenamiento cupina que contiene el motivo bicupina (fig. 4.2b). Las globulinas 11S-12S se encuentran en las semillas de muchas plantas monocotiledóneas y dicotiledóneas, y se han identificado homólogos en las gimnospermas (entre ellas, las coníferas). A veces se han denominado leguminas, porque se encuentran especialmente en las semillas de las leguminosas y son oligómeros de M_r ~ 300.000-450.000. Cada oligómero está formado por seis subunidades de M_r ~ 60.000, los productos de una familia multigénica, unidas de forma no covalente por el entrelazado de regiones α-helicoidales. Cada subunidad se procesa después de la translación para dar lugar a cadenas ácidas (M_r alrededor de 40.000) y básicas (M_r alrededor de 20.000), unidas por un solo enlace disulfuro y rara vez, o nunca, glucosiladas [153]. En contraste, las globulinas 7/8S son proteínas generalmente triméricas de M_r de alrededor de 150.000-190.000, que comprenden subunidades de M_r ~ 40.000-80.000, pero generalmente de alrededor de 50.000. También se denominan vicilinas, porque se encuentran en especial en el grupo *Viciae* de las leguminosas. Las subunidades son, otra vez, los productos de una familia multigénica y también se someten a procesamiento proteolítico y glucosilación, cuya extensión varía dependiendo de las especies de las plantas [153].

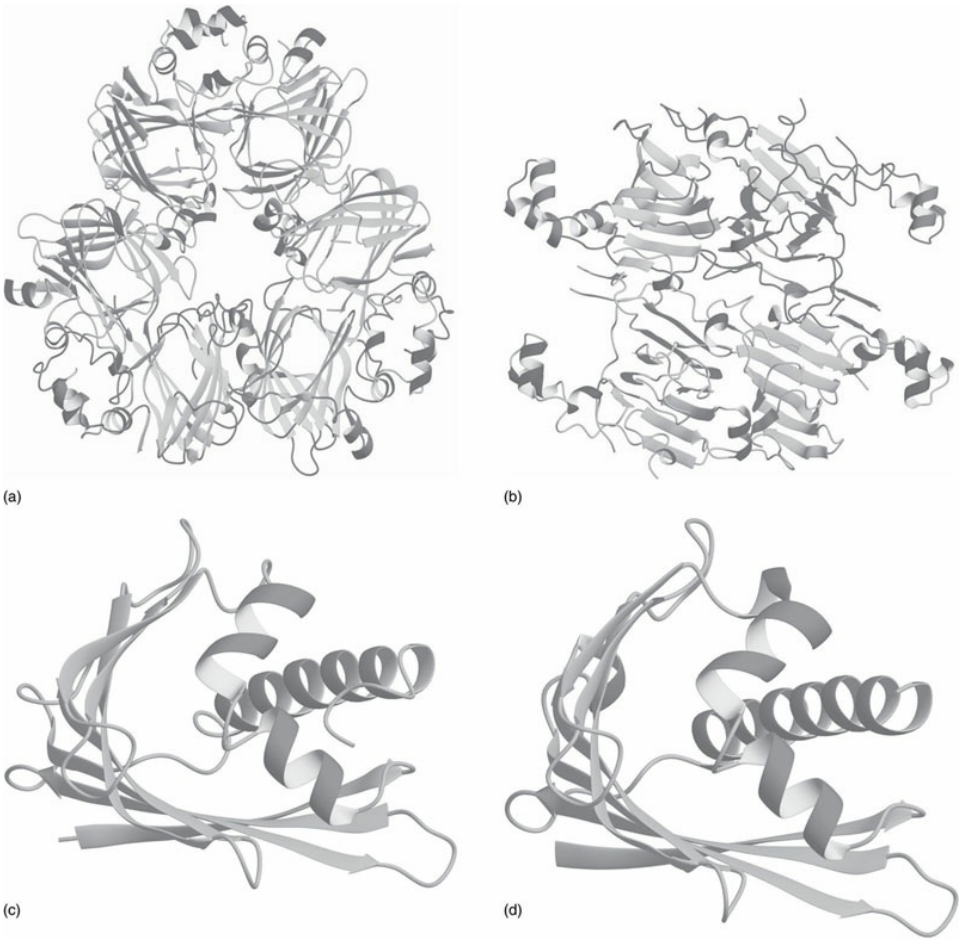


FIGURA 4.2 Estructuras típicas de los alérgenos de la superfamilia de la cupina y Bet v 1 que se representan como dibujos de cintas. Los códigos PDB se indican entre paréntesis. (a) Estructura trimérica de la β-conglicinina de la globulina 7S de la soja que comprende únicamente subunidades β (1UIJ). (b) Vista perimetral de la globulina 11S de la soja que muestra la manera en la que las subunidades individuales están apiladas dentro del hexámero (2D5H). (c) Alérgeno principal del polen de abedul Bet v 1 (1BV1). (d) Homólogo del Bet v 1 alérgeno de la raíz del apio, Api g 1 (2BK0).

Los principales alérgenos son las globulinas 7S (fig. 4.2a) y 11S (v. fig. 4.2b) de la soja [154-156], Ara h 1 y Ara h 3 del cacahuete [96,102,157], Ana c 1 y Ana c 2 de los anacardos [158,159], las globulinas 7S Jug r 2 de las nueces [160], Len c 1 de las lentejas [161], y las globulinas 7S del sésamo [137] y las avellanas [151]. También se ha demostrado que las globulinas 11S son alérgenos de las almendras, también conocidas como AMP [162], y de las avellanas [163]. En general, estas globulinas de las semillas de tipo vicilina y de tipo legumina muestran un alto grado de estabilidad térmica, requieren temperaturas superiores a 70 °C para la desnaturalización y tienen una tendencia a formar grandes agregados cuando se calientan que aún conservan, en gran medida, su estructura secundaria nativa [164-166]. En altas concentraciones, estas proteínas pueden formar geles precipitados por calor [166]. El tipo de calentamiento afecta a la desnaturalización y tiene efectos sobre la alergenicidad. Así, si se hierve el Ara h 1, se forman agregados ramificados con capacidad de unión a la IgE reducida, aunque la reactividad de los linfocitos T con el alérgeno no se altera [167]. En contraste,

el Ara h 1 purificado a partir de frutos secos estaba muy desnaturalizado y carecía de una estructura ramificada, pero conservaba la capacidad de unión a la IgE de la proteína nativa.

Puesto que las globulinas son parcial o totalmente insolubles a un pH de entre 3,5 y 6,5, es probable que solo pueda producirse una solubilización limitada de las globulinas cuando entran en el estómago. Sin embargo, parece que las globulinas 7S son muy susceptibles a la pepsinólisis, aunque se cree que varios polipéptidos de peso molecular más bajo persisten después de la digestión del alérgeno Ara h 1 de la globulina 7S del cacahuete [168,169], y hay pruebas de que todavía posee sitios de unión a la IgE después de la proteólisis [170]. Del mismo modo, la digestión gastrointestinal simulada *in vitro* produce la degradación rápida y casi completa de la proteína a polipéptidos relativamente pequeños, aunque estos conservan sus propiedades alérgenas [99].

Familia Bet v 1

La asociación de las alergias a los alimentos vegetales con la alergia al polen de abedul es el síndrome de reactividad cruzada que se observa con más frecuencia [171]. Los síntomas clínicos del SAB relacionado con la alergia al polen de abedul están causados por la reacción cruzada de la IgE entre el alérgeno principal del polen de abedul, Bet v 1 (fig. 4.2c), y sus homólogos en una amplia gama de frutas y verduras, como la manzana [172], el apio (fig. 4.2d) [100], el cacahuete [173], las alubias mungo [174], los caquis [175] e incluso la jaca [176]. Sin embargo, en algunos pacientes, las reacciones sistémicas también pueden estar causadas por alérgenos homólogos al Bet v 1 presentes en el apio [177, 178], la zanahoria [179] y la soja [180,181]. Bet v 1 es un miembro de la superfamilia de proteínas de tipo Bet v 1 que contiene 23.609 secuencias de 4.418 especies (http://pfam.sanger.ac.uk/clan/CL0209; acceso en agosto de 2013). El origen de la arquitectura de Bet v 1 se remonta a los inicios de la vida [7]. Bet v 1 fue el primer alérgeno que se identificó que tiene similitudes con la familia 10 de las proteínas relacionadas con la patogenia [182,183]. La familia PR-10 es una subfamilia de la familia Bet v 1, que es una de las 14 familias que pertenecen a la superfamilia de tipo Bet v 1 [7]. Como una posible función biológica en las plantas, se ha indicado una función de portador de esteroides vegetales general para Bet v 1 y proteínas PR-10 relacionadas [184]. También parece que una gama más amplia de moléculas anfifílicas y de lípidos son ligandos potenciales de Bet v 1 [185]. Las estructuras conocidas de Bet v 1 [184,186] y sus homólogos en las cerezas [187], el apio [188], la zanahoria [189] y la soja [190] ilustran la alta identidad de las superficies moleculares que son accesibles a la IgE y ofrecen así una explicación molecular de las reactividades cruzadas clínicas observadas. Un análisis bioinformático estructural de Bet v 1 y sus alérgenos homólogos de la manzana, la soja y el apio demostró que la conservación de la estructura tridimensional desempeña una función importante en la conservación de los

epítopos de unión a la IgE y subyace al síndrome de alimentos vegetales-polen de abedul [3]. Hay una evidencia a nivel de los linfocitos T de que el Bet v 1 es la sustancia sensibilizante importante [191]. Además, la exposición de las células dendríticas procedentes de donantes alérgicos al polen de abedul al Bet v 1 dio lugar a una desviación hacia la respuesta Th2 importante, mientras que el Api g 1, el alérgeno alimentario homólogo del apio, mejora de forma significativa la producción de la citocina INF-γ de los Th1 y regula negativamente la IL-13 [192]. En una subpoblación de pacientes con alergia al polen de abedul y dermatitis atópica, se ha demostrado que el eccema empeora después de la provocación alimentaria oral con alimentos que contienen proteínas homólogas de Bet v 1 [193]. Pueden encontrarse linfocitos T específicos de Bet v 1 en la piel lesionada de estos pacientes [193]. La reactividad cruzada de los linfocitos T entre el Bet v 1 y alérgenos alimentarios relacionados se produce independientemente de la reactividad cruzada de la IgE. La degradación digestiva o térmica destruyó las propiedades liberadoras de histamina, pero no las propiedades activadoras de los linfocitos T de los alérgenos alimentarios homólogos al Bet v 1 [194,195]. Por lo tanto, la ingestión de alimentos cocinados relacionados con la alergia al polen de abedul no indujo el SAB, pero hizo que el eccema atópico empeorara [195].

Familias menores

Quitinasas

Las quitinasas son enzimas que catalizan la hidrólisis de los polímeros de la quitina. Son miembros de las familias glucósido hidrolasa 18 o 19 [196]. Las endoquitinasas vegetales pertenecen a la familia 19 (también se conocen como clases IA o I y IB o II) y son capaces de degradar la quitina, un componente estructural principal del exoesqueleto de los insectos y de las paredes celulares de muchos hongos patógenos [197]. Las quitinasas de clase I contienen un N-terminal denominado dominio de tipo heveína con propiedades supuestas de unión a la quitina [198]. Este dominio de tipo heveína comparte identidad de alta secuencia con el alérgeno principal de látex *Hevea brasiliensis* Hev b 6.02, la heveína [199]. Las quitinasas de clase I de las frutas, como el aguacate [200], el plátano [201] y las castañas [202], se han identificado como alérgenos principales que reaccionan de forma cruzada con Hev b 6.02. Aunque la respuesta de la IgE a los dominios de tipo heveína se provoca por la heveína como alérgeno sensibilizante en la mayoría de los casos, no se ha encontrado una relación entre la alergia a los alimentos vegetales asociados al látex y la sensibilización a la heveína o los dominios de tipo heveína [203]. El Pers a 1, una quitinasa de clase I alérgena del aguacate, se degradó mucho cuando se sometió a digestión líquida gástrica simulada. Los péptidos resultantes, en particular los que se corresponden con el dominio de tipo heveína, eran claramente reactivos tanto *in vitro* como *in vivo* [204]. La cadena polipeptídica de 43 residuos de los dominios de tipo heveína

contiene cuatro enlaces disulfuro a los que debe su estabilidad [205]. Las quitinasas de clase III no poseen un dominio heveína y pertenecen a la familia 18 de las glucósido hidrolasas. Las quitinasas de clase III del azufaifo indio [206] y de la frambuesa se han descrito como alérgenos [207].

Superfamilia de la cisteína proteasa

Las cisteína proteasas de la familia C1, o tipo papaína, se caracterizaron inicialmente por tener un residuo de cisteína como parte de su sitio catalítico, que ahora se ha ampliado para incluir la glutamina conservada, la cisteína, la histidina y residuos de la asparragina [208]. Aunque comparten el pliegue de la familia de las proteasas C1, algunos miembros pueden haber perdido la capacidad para actuar como proteasas; un ejemplo notable es la proteína P34 de la soja, en la que una glicina ha sustituido el sitio activo del residuo de cisteína [209]. Dos alérgenos alimentarios principales pertenecen a esta superfamilia, la actinidina (Act d 1) de los kiwis [104] y un alérgeno de la soja que participa en la dermatitis atópica inducida por la soja conocido como Gly m Bd 30K, Gly m 1 o P34 [210]. La superfamilia de la cisteína proteasa también incluye varios alérgenos inhalados, como los alérgenos de los ácaros Der p 1 y Der f 1 [211]. Los estudios en sistemas modelo indican que la actividad proteolítica de algunos de estos alérgenos puede desempeñar una función en la determinación de sus propiedades alérgenas, al afectar a la función de barrera intestinal [212] o mediante la interacción con células inmunitarias a través de receptores activados por proteasas para dirigir las reacciones inmunitarias Th2 [213].

Profilinas

Las profilinas de las plantas superiores constituyen una familia de proteínas altamente conservadas con identidades de secuencia de al menos el 75%, incluso entre los miembros de organismos lejanamente relacionados [214]. Son proteínas citosólicas de 12-15 kDa de tamaño que se encuentran en todas las células eucariotas. Las profilinas se unen a la actina monomérica y a otras proteínas, regulando así la polimerización de la actina y la despolimerización durante procesos como el movimiento celular, la citocinesis y la señalización [215]. Las profilinas vegetales se descubrieron como alérgenos del polen de reacción cruzada que provocan respuestas de la IgE en el 10-20% de los pacientes alérgicos al polen. Más tarde, también se describieron como alérgenos de los alimentos vegetales y del látex *Hevea* [216]. Hasta ahora se ha descrito la estructura de tres profilinas vegetales, la del polen de *Arabidopsis thaliana* [217], el polen de abedul [218] y el látex de *H. brasiliensis*. Puesto que la IgE específica de las profilinas reacciona de forma cruzada con homólogos de prácticamente cualquier origen vegetal, la sensibilización a estos alérgenos se ha considerado un factor de riesgo de las reacciones alérgicas a múltiples fuentes de polen [219] y de la alergia alimentaria asociada al polen [220]. Sin embargo, todavía se está debatiendo la importancia clínica de la IgE específica de la profilina de los alimentos de origen vegetal [221,222]. Como

un alérgeno de los alimentos vegetales, la profilina provoca reacciones leves. Su importancia clínica se ha demostrado en un estudio realizado por Asero et al. sobre el melón, la sandía, el tomate, el plátano, la piña y la naranja [223]. Otros estudios apoyan la importancia clínica de la profilina como un alérgeno principal para las personas con alergia al melón [224] y el caqui [225]. A pesar de tener identidades de secuencia inferiores al 30%, las estructuras de las profilinas vegetales son muy similares a las estructuras de las profilinas de los mamíferos, los hongos y las amebas. La IgE dirigida a las profilinas vegetales también se une débilmente al homólogo humano [226]. Sin embargo, no hay profilinas procedentes de fuentes distintas de las plantas que se haya demostrado que produzcan reacciones alérgicas.

Inhibidores de proteasas y lectinas

Los miembros de la familia del inhibidor de tripsina pancreática de Kunitz/bovina son activos contra las proteasas serina, tiol, aspártico y subtilisina. Generalmente, son pequeñas (~ 50 residuos) y tienen tres enlaces disulfuro que limitan la estructura tridimensional de las proteínas y pertenecen a una superfamilia de proteínas relacionadas estructuralmente, que no comparten ninguna similitud de secuencias y comprenden diversas proteínas, como las proteínas interleucina-1, HBGF e histactofilina. En las plantas, probablemente desempeñan una función contra las plagas y los patógenos. Se han identificado alérgenos menores que pertenecen a la familia de los inhibidores de Kunitz en la soja [227,228] y la patata [229], y una proteína relacionada que es la principal proteína de unión a la IgE del parásito del pescado, Ani s 1 [230]. Se cree que su estabilidad al procesamiento y a la digestión es importante para su actividad alérgena. Además, se ha identificado la aglutinina, una lectina que se encuentra en el cacahuete, así como en las alubias rojas [231], como un alérgeno menor [228].

Proteínas de tipo taumatina

El nombre de las proteínas de tipo taumatina (TLP) deriva de sus similitudes de secuencia con la taumatina, una proteína con sabor dulce intenso que se aísla del fruto del arbusto de la selva tropical de África Occidental *Thaumatococcus daniellii*. Las TLP se acumulan en las plantas en respuesta a la provocación con patógenos y pertenecen a la familia PR-5 de las proteínas, a la que también pertenecen la taumatina y la osmotina [232]. Estudios filogenéticos y estructurales revelaron que las proteínas PR-5 constituyen una antigua superfamilia de proteínas que se ha conservado en las plantas, los insectos y los nematodos, y que parece tener su origen en los primeros eucariotas [10, 233]. Se han descrito varias TLP alérgenas de la fruta, como Mal d 2 de la manzana [234], Cap a 1 del pimiento [235], Pru av 2 de las cerezas dulces [236,237], Act c 2 del kiwi [238] y una TLP alérgena de la uva [149]. La confirmación de las TLP se estabiliza por ocho enlaces disulfuro. Esta reacción cruzada extensiva del disulfuro confiere gran estabilidad al armazón de las TLP frente a la proteólisis, como se ha demostrado para la

ceatina, una TLP del maíz [239]. Esta también es la razón por la que las TLP alérgenas que se producen en los granos de uva persisten durante todo el proceso de vinificación y se encuentran entre las principales proteínas presentes en el vino [240].

Bases de datos de alérgenos

Aunque la mayoría de las secuencias de alérgenos pueden encontrarse en grandes depósitos de secuencias, como UniProt (Universal Protein Resource; http://www.uniprot.org/; último acceso en agosto de 2013), la información sobre las propiedades, como la alergenicidad, no utiliza la ontología controlada (un término genérico que se utiliza en las ciencias de la información para los marcos estructurales que se usan para organizar la información). La necesidad general de la comunidad de alergología molecular para grupos bien registrados de secuencias de alérgenos de apoyar las evaluaciones *in silico* del potencial alérgeno de los organismos modificados genéticamente ha llevado al desarrollo de una serie de bases de datos (v. tabla 4.1) [19,241]. Sin embargo, el desarrollo de ontologías de alérgenos eficaces será crucial para facilitar el desarrollo de la web semántica [242] y tener conciencia de su capacidad para permitir a los usuarios encontrar, compartir y combinar la información con mayor facilidad. Como parte de los esfuerzos para impulsarlo, hace unos años se observó que era necesario un lenguaje de marcado (ML) para los alérgenos, que podría utilizarse para anotar información de forma consistente, de la misma manera que los editores «marcan» los manuscritos utilizando símbolos [243]. Posteriormente, se ha propuesto un ML para los alérgenos [244], pero estos marcos ontológicos requerirán la entrada, la aceptación y la adopción por toda la comunidad si se va a desarrollar su potencial para promover la relación más eficaz entre los datos.

Otro aspecto crucial de depender cada vez más de la búsqueda de información en las bases de datos, y por lo tanto en el potencial de la web semántica, es la necesidad de asegurar que los datos a los que se accede son válidos. La inmediatez que deriva de tener bases de datos que se actualizan rápidamente con información sobre los alérgenos es útil, porque ayuda a asegurar la rápida aplicación de los nuevos conocimientos. Sin embargo, cuando se utilizan estas bases de datos con fines de regulación o para evaluar la seguridad, las bases de datos bien registradas son más apropiadas, ya que se hace una revisión por pares del contenido por parte de un grupo de expertos de la comunidad, a la que pertenecen tanto científicos moleculares como médicos, y la actualización se realiza de una forma más detenida. Por último, es necesario que estos depósitos se definan en un marco sostenible con el apoyo institucional y, especialmente cuando se utilizan con fines reguladores, la independencia y la credibilidad son importantes para garantizar la transparencia en las decisiones regulatorias que puedan basarse en estas bases de datos. Por ejemplo, un recurso que se desarrolló como un depósito global de secuencias de alérgenos bien registradas llamado Allergen Atlas [245] solo puede ser accesible ahora en forma de archivo.

¿Qué significa esto?

Muchas de las proteínas que se han descrito como alérgenos de los alimentos vegetales actúan como proteínas de almacenamiento de las semillas, proporcionando los nutrientes para la planta en desarrollo, y las caseínas de la leche de vaca actúan de forma parecida para proporcionar una nutrición esencial para los mamíferos jóvenes. Esta relación no es tan sorprendente, ya que estas son las proteínas que se encuentran predominantemente en los frutos secos y las semillas y, debido a ello, la exposición en la dieta humana, especialmente a las abundantes proteínas de almacenamiento, es considerable. Es probable que el alcance de la exposición a una proteína determinada desempeñe una función en la determinación de su alergenicidad, y ahora se cree que una exposición extensa es importante para la inducción de la tolerancia, que la exclusión total impide que una persona desarrolle una alergia, y que un grado más bajo de exposición posiblemente sea más eficaz para la sensibilización [246,247]. Sin embargo, está surgiendo la idea de que existe un diálogo complejo entre las diferentes vías de exposición, y hay una evidencia procedente de modelos animales de que la exposición cutánea puede impedir el desarrollo de tolerancia oral [248].

Hay un número de alérgenos que son menos abundantes en los alimentos, en particular las nsLTP, donde el pliegue de la superfamilia de la prolamina puede desempeñar una función en la potenciación de la alergenicidad de estas proteínas. Curiosamente, muchos de los alérgenos que son menos abundantes en los alimentos de origen vegetal tienen una función en la protección de las plantas. Otros han aludido al hecho de que muchos alérgenos alimentarios de origen vegetal participan en la defensa [249], y muchos de ellos se han clasificado como proteínas relacionadas con la patogenia de acuerdo con los criterios definidos por van Loon y van Strien [250]. Entre estas se encuentran, por ejemplo, las proteínas PR-10 de la familia de alérgenos del Bet v 1, la nsLTP PR14, mientras que otras, como los inhibidores de la α-amilasa de los cereales, aunque no se han clasificado como proteínas PR, se cree que tienen una función protectora. Además, a ciertos alérgenos menores de los alimentos de origen animal también se les ha atribuido una función protectora. Muchas proteínas PR son resistentes a los efectos del pH extremo y muy resistentes a la proteólisis, posiblemente para evadir el entorno degradativo creado por las plagas y los patógenos que infectan los tejidos vegetales [8].

Se ha planteado la hipótesis de que la resistencia a la digestión es importante para que suficientes fragmentos inmunológicamente activos puedan entrar en contacto con el sistema inmunitario, particularmente con respecto a la sensibilización a través del aparato digestivo. Sin embargo, es evidente que algunas familias de alérgenos, en particular las caseínas y las cupinas, se degradan fácilmente en el aparato digestivo. No obstante, para las cupina al menos existen evidencias de que la degradación no afecta a la

capacidad de estas proteínas para provocar la liberación de histamina *in vitro* [99], aunque no está claro el impacto de la digestión en el potencial de sensibilización de estas proteínas. Para los alérgenos animales también puede ser necesario considerar la distancia evolutiva con el hombre, ya que los alérgenos alimentarios animales, en particular las tropomiosinas, se encuentran en las fronteras del reconocimiento propio-no propio. Por lo tanto, es posible que, además de las rutas y la extensión de la exposición, los mecanismos por los que los armazones diferentes sensibilizan y provocan reacciones alérgicas puedan ser diferentes. Estos factores complejos que interactúan subyacen a las razones por las que todavía no entendemos por qué algunas proteínas de los alimentos, y no otras, causan reacciones alérgicas en las personas. Otros factores, como el procesamiento de los alimentos y la modificación de los alérgenos, o los efectos complementarios de otros componentes de los alimentos, también pueden desempeñar una función en la estimulación de las respuestas de la IgE, en lugar de la IgG, en alimentos como los cacahuetes. Solo una mejor comprensión de estos factores y de los mecanismos que subyacen a la generación de respuestas de la IgE aberrantes nos permitirá entender lo que hace que una proteína se convierta en un alérgeno.

Agradecimiento

El autor Heimo Breiteneder quiere agradecer el apoyo de la Austrian Science Fund Grant SFB F4608.

Bibliografía

1. Wills-Karp M. Allergen-specific pattern recognition receptor pathways. *Curr Opin Immunol*. 2010;22(6):777–782.
2. Oliphant CJ, Barlow JL, McKenzie AN. Insights into the initiation of type 2 immune responses. *Immunology*. 2011;134(4):378–385.
3. Jenkins JA, Griffiths-Jones S, Shewry PR, Breiteneder H, Mills EN. Structural relatedness of plant food allergens with specific reference to cross-reactive allergens: an in silico analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(1):163–170.
4. Radauer C, Breiteneder H. Pollen allergens are restricted to few protein families and show distinct patterns of species distribution. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(1):141–147.
5. Radauer C, Bublin M, Wagner S, Mari A, Breiteneder H. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:847–852.
6. Dunwell JM, Purvis A, Khuri S. Cupins: the most functionally diverse protein superfamily? *Phytochemistry*. 2004;65(1):7–17.
7. Radauer C, Lackner P, Breiteneder H. The Bet v 1 fold: an ancient, versatile scaffold for binding of large, hydrophobic ligands. *BMC Evol Biol*. 2008;8:286.
8. Mills EN, Jenkins JA, Alcocer MJ, Shewry PR. Structural, biological, and evolutionary relationships of plant food allergens sensitizing via the gastrointestinal tract. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2004;44(5):379–407.
9. Rodin J, Rask L. Characterization of matteuccin, the 2. 2S storage protein of the ostrich fern. Evolutionary relationship to angiosperm seed storage proteins. *Eur J Biochem*. 1990;192(1):101–107.
10. Shatters Jr RG, Boykin LM, Lapointe SL, Hunter WB, Weathersbee III AA. Phylogenetic and structural relationships of the PR5 gene family reveal an ancient multigene family conserved in plants and select animal taxa. *J Mol Evol*. 2006;63(1):12–29.
11. Liscombe DK, MacLeod BP, Loukanina N, Nandi OI, Facchini PJ. Evidence for the monophyletic evolution of benzylisoquinoline alkaloid biosynthesis in angiosperms. *Phytochemistry*. 2005;66(20):2501–2520.
12. Punta M, Coggill PC, Eberhardt RY, et al. The Pfam protein families database. *Nucleic Acids Res*. 2012;40(Database Issue):D290–D301.
13. Chapman MD, Pomés A, Breiteneder H, Ferreira F. Nomenclature and structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:414–420.
14. Ivanciuc O, Mathura V, Midoro-Horiuti T, Braun W, Goldblum RM, Schein CH. Detecting potential IgE-reactive sites on food proteins using a sequence and structure database. *SDAP-Food. J Agric Food Chem*. 2003;51(16):4830–4837.

15. Fiers MWEJ, Kleter GA, Nijland H, Peijnenburg AACM, Nap J-P, Van Ham RCHJ. AllermatchTM, a webtool for the prediction of potential allergenicity according to current FAO/WHO Codex alimentarius guidelines. *BMC Bioinf*. 2004;5:133.
16. Mari A, Scala E, Palazzo P, Ridolfi S, Zennaro D, Carabella G. Bioinformatics applied to allergy: allergen databases, from collecting sequence information to data integration. The Allergome platform as a model. *Cell Immunol*. 2007;244:97–100.
17. Mills EN, Jenkins JA, Sancho AI, et al. Food allergy information resources for consumers, industry and regulators. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M*. 2006;(95):17–25: discussion 25-27.
18. Gendel SM, Jenkins JA. Allergen sequence databases. *Mol Nutr Food Res*. 2006;50(7):633–637.
19. Mari A, Rasi C, Palazzo P, Scala E. Allergen databases: current status and perspectives. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009;9(5):376–383.
20. Jenkins JA, Breiteneder H, Mills ENC. Evolutionary distance from human homologs reflects allergenicity of animal food proteins. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1399–1405.
21. Breiteneder H, Radauer C. A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):821–830.
22. Aalberse RC. Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(2):228–238.
23. Motoyama K, Suma Y, Ishizaki S, Nagashima Y, Shiomi K. Molecular cloning of tropomyosins identified as allergens in six species of crustaceans. *J Agric Food Chem*. 2007;55:985–991.
24. Bauermeister K, Wangorsch A, Garoffo LP, et al. Generation of a comprehensive panel of crustacean allergens from the North Sea shrimp Crangon crangon. *Mol Immunol*. 2011;48(15-16):1983–1992.
25. Mykles DL, Cotton JL, Taniguchi H, Sano K, Maeda Y. Cloning of tropomyosins from lobster (Homarus americanus) striated muscles: fast and slow isoforms may be generated from the same transcript. *J Muscle Res Cell Motil*. 1998;19(2):105–115.
26. Miyazawa H, Fukamachi H, Inagaki Y, et al. Identification of the first major allergen of a squid (Todarodes pacificus). *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(5 Pt. 1):948–953.
27. Leung PS, Chu KH. cDNA cloning and molecular identification of the major oyster allergen from the Pacific oyster Crassostrea gigas. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(8):1287–1294.
28. Chu KH, Wong SH, Leung PS. Tropomyosin is the major mollusk allergen: reverse transcriptase polymerase chain reaction, expression and IgE reactivity. *Mar Biotechnol (NY)*. 2000;2(5):499–509.
29. Van Do T, Hordvik I, Endresen C, Elsayed S. The major allergen (parvalbumin) of codfish is encoded by at least two isotypic genes: cDNA cloning, expression and antibody binding of the recombinant

allergens. *Mol Immunol*. 2003;39(10):595–602.
30. Swoboda I, Bugajska-Schretter A, Verdino P, et al. Recombinant carp parvalbumin, the major cross-reactive. fish allergen: a tool for diagnosis and therapy of fish allergy. *J Immunol*. 2002;168(9):4576–4584.
31. Bernard H, Creminon C, Yvon M, Wal JM. Specificity of the human IgE response to the different purified caseins in allergy to cow's milk proteins. *Int Arch Allergy Immunol*. 1998;115(3):235–244.
32. Nagao M, Maki M, Sasaki R, Chiba R. Isolation and sequence analysis of bovine alpha-S1-casein cDNA clone. *Agric Biol Chem*. 1984;48:1663–1667.
33. Stewart AF, Bonsing J, Beattie CW, Shah F, Willis IM, Mackinlay AG. Complete nucleotide sequences of bovine alpha S2- and beta-casein cDNAs: comparisons with related sequences in other species. *Mol Biol Evol*. 1987;4(3):231–241.
34. Bonsing J, Ring JM, Stewart AF, Mackinlay AG. Complete nucleotide sequence of the bovine beta-casein gene. *Aust J Biol Sci*. 1988;41(4):527–537.
35. Stewart AF, Willis IM, Mackinlay AG. Nucleotide sequences of bovine alpha S1- and kappa-casein cDNAs. *Nucleic Acids Res*. 1984;12(9):3895–3907.
36. MacLeod AR. Genetic origin of diversity of human cytoskeletal tropomyosins. *Bioessays*. 1987;6(5):208–212.
37. Li Y, Mui S, Brown JH, et al. The crystal structure of the C-terminal fragment of striated-muscle alpha-tropomyosin reveals a key troponin T recognition site. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(11):7378–7383.
38. Gunning PW, Schevzov G, Kee AJ, Hardeman EC. Tropomyosin isoforms: divining rods for actin cytoskeleton function. *Trends Cell Biol*. 2005;15(6):333–341.
39. Shanti KN, Martin BM, Nagpal S, Metcalfe DD, Rao PV. Identification of tropomyosin as the major shrimp allergen and characterization of its IgE-binding epitopes. *J Immunol*. 1993;151(10):5354–5363.
40. Daul CB, Slattery M, Reese G, Lehrer SB. Identification of the major brown shrimp (Penaeus aztecus) allergen as the muscle protein tropomyosin. *Int Arch Allergy Immunol*. 1994;105(1):49–55.
41. Leung PS, Chu KH, Chow WK, et al. Cloning, expression, and primary structure of Metapenaeus ensis tropomyosin, the major heat-stable shrimp allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94(5):882–890.
42. Reese G, Ayuso R, Lehrer SB. Tropomyosin: an invertebrate pan-allergen. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999;119(4):247–258.
43. Motoyama K, Ishizaki S, Nagashima Y, Shiomi K. Cephalopod tropomyosins: identification as major allergens and molecular cloning. *Food Chem Toxicol*. 2006;44(12):1997–2002.
44. Naqpal S, Rajappa L, Metcalfe DD, Rao PV. Isolation and

characterization of heat-stable allergens from shrimp (Penaeus indicus). *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83(1):26–36.
45. Lehrer SB, Ibanez MD, McCants ML, Daul CB, Morgan JE. Characterization of water-soluble shrimp allergens released during boiling. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85(6):1005–1013.
46. Lee PW, Nordlee JA, Koppelman SJ, Baumert JL, Taylor SL. Evaluation and comparison of the species-specificity of 3 antiparvalbumin IgG antibodies. *J Agric Food Chem*. 2011;59(23):12309–12316.
47. Lewit-Bentley A, Rety S. EF-hand calcium-binding proteins. *Curr Opin Struct Biol*. 2000;10(6):637–643.
48. Ikura M. Calcium binding and conformational response in EF-hand proteins. *Trends Biochem Sci*. 1996;21(1):14–17.
49. Declercq JP, Tinant B, Parello J, Rambaud J. Ionic interactions with parvalbumins. Crystal structure determination of pike 4. 10 parvalbumin in four different ionic environments. *J Mol Biol*. 1991;220(4):1017–1039.
50. Pauls TL, Cox JA, Berchtold MW. The Ca2+(-)binding proteins parvalbumin and oncomodulin and their genes: new structural and functional findings. *Biochim Biophys Acta*. 1996;1306(1):39–54.
51. Bugajska-Schretter A, Elfman L, Fuchs T, et al. Parvalbumin, a cross-reactive fish allergen, contains IgE-binding epitopes sensitive to periodate treatment and Ca2+ depletion. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(1 Pt. 1):67–74.
52. Bugajska-Schretter A, Grote M, Vangelista L, et al. Purification, biochemical, and immunological characterisation of a major food allergen: different immunoglobulin E recognition of the apo- and calcium-bound forms of carp parvalbumin. *Gut*. 2000;46(5):661–669.
53. Filimonov VV, Pfeil W, Tsalkova TN, Privalov PL. Thermodynamic investigations of proteins. IV. *Calcium binding protein parvalbumin. Biophys Chem*. 1978;8(2):117–122.
54. Somkuti J, Bublin M, Breiteneder H, Smeller L. Pressure-temperature stability. Ca2+-binding and p-T phase diagram of cod parvalbumin: Gad m 1. *Biochemistry*. 2012;51(30):5903–5911.
55. Griesmeier U, Bublin M, Radauer C, et al. Physicochemical properties and thermal stability of Lep w 1, the major allergen of whiff. *Mol Nutr Food Res*. 2010;54(6):861–869.
56. Elsayed S, Aas K. Characterization of a major allergen (cod). Observations on effect of denaturation on the allergenic activity. *J Allergy*. 1971;47(5):283–291.
57. Aas K, Jebsen JW. Studies of hypersensitivity to fish. Partial purification and crystallization of a major allergenic component of cod. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1967;32(1):1–20.
58. Elsayed S, Bennich H. The primary structure of allergen M from cod. *Scand J Immunol*. 1975;4(2):203–208.

59. Hajeb P, Selamat J. A contemporary review of seafood allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42(3):365–385.
60. Cai QF, Liu GM, Li T, et al. Purification and characterization of parvalbumins, the major allergens in red stingray (Dasyatis akajei). *J Agric Food Chem*. 2010;58(24):12964–12969.
61. Hilger C, Thill L, Grigioni F, et al. IgE antibodies of fish allergic patients cross-react with frog parvalbumin. *Allergy*. 2004;59(6):653–660.
62. Hilger C, Grigioni F, Thill L, Mertens L, Hentges F. Severe IgE-mediated anaphylaxis following consumption of fried frog legs: definition of alpha-parvalbumin as the allergen in cause. *Allergy*. 2002;57(11):1053–1058.
63. Tuinier R, de Kruif CG. Stability of casein micelles in milk. *J Chem Phys*. 2002;117(3):1290–1295.
64. Kawasaki K, Weiss KM. Mineralized tissue and vertebrate evolution: the secretory calcium-binding phosphoprotein gene cluster. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(7):4060–4065.
65. Natale M, Bisson C, Monti G, et al. Cow's milk allergens identification by two-dimensional immunoblotting and mass spectrometry. *Mol Nutr Food Res*. 2004;48(5):363–369.
66. Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H, Businco L. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(6):1191–1194.
67. Businco L, Giampietro PG, Lucenti P, et al. Allergenicity of mare's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(5):1031–1034.
68. Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, et al. Cross-reactivity between milk proteins from different animal species. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(7):997–1004.
69. Han N, Järvinen KM, Cocco RR, Busse PJ, Sampson HA, Beyer K. Identification of amino acids critical for IgE-binding to sequential epitopes of bovine kappa-casein and the similarity of these epitopes to the corresponding human kappa-casein sequence. *Allergy*. 2008;63(2):198–204.
70. Bernard H, Negroni L, Chatel JM, et al. Molecular basis of IgE cross-reactivity between human beta-casein and bovine beta-casein, a major allergen of milk. *Mol Immunol*. 2000;37(3-4):161–167.
71. Makinen-Kiljunen S, Plosila M. A fathers' IgE-mediated contact urticaria from mothers' milk. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:353–354.
72. Schulmeister U, Hochwallner H, Swoboda I, et al. Cloning, expression, and mapping of allergenic determinants of alphaS1-casein, a major cow's milk allergen. *J Immunol*. 2009;182(11):7019–7029.
73. Bernard H, Meisel H, Creminon C, Wal JM. Post-translational phosphorylation affects the IgE binding capacity of caseins. *FEBS Lett*.

2000;467(2-3):239–244.
74. Flower DR. The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem J*. 1996;318(Pt. 1):1–14.
75. Cho KW, Zhou Y, Sheng L, Rui L. Lipocalin-13 regulates glucose metabolism by both insulin-dependent and insulin-independent mechanisms. *Mol Cell Biol*. 2011;31(3):450–457.
76. Clifton MC, Corrent C, Strong RK. Siderocalins: siderophore-binding proteins of the innate immune system. *Biometals*. 2009;22(4):557–564.
77. Virtanen T. Lipocalin allergens. *Allergy*. 2001;56(Suppl. 67):48–51.
78. Fluckinger M, Merschak P, Hermann M, Haertlé T, Redl B. Lipocalin-interacting-membrane-receptor (LIMR) mediates cellular internalization of β-lactoglobulin. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1778(1):342–347.
79. Nitta K, Sugai S. The evolution of lysozyme and alpha-lactalbumin. *Eur J Biochem*. 1989;182(1):111–118.
80. Aabin B, Poulsen LK, Ebbehoj K, et al. Identification of IgE-binding egg white proteins: comparison of results obtained by different methods. *Int Arch Allergy Immunol*. 1996;109(1):50–57.
81. Holen E, Elsayed S. Characterization of four major allergens of hen egg-white by IEF/SDS-PAGE combined with electrophoretic transfer and IgE-immunoautoradiography. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1990;91(2):136–141.
82. van Gent D, Sharp P, Morgan K, Kalsheker N. Serpins: structure, function and molecular evolution. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35(11):1536–1547.
83. Bernhisel-Broadbent J, Dintzis HM, Dintzis RZ, Sampson HA. Allergenicity and antigenicity of chicken egg ovomucoid (Gal d III) compared with ovalbumin (Gal d I) in children with egg allergy and in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93(6):1047–1059.
84. García-Orozco KD, Aispuro-Hernácute;ndez E, Yepiz-Plascencia G, Calderón-de-la-Barca AM, Sotelo-Mundo RR. Molecular characterization of arginine kinase, an allergen from the shrimp Litopenaeus vannamei. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144(1):23–28.
85. Binder M, Mahler V, Hayek B, et al. Molecular and immunological characterization of arginine kinase from the Indianmeal moth, Plodia interpunctella, a novel cross-reactive invertebrate pan-allergen. *J Immunol*. 2001;167(9):5470–5477.
86. Laskowski Jr M, Kato I, Ardelt W, et al. Ovomucoid third domains from 100 avian species: isolation, sequences, and hypervariability of enzyme-inhibitor contact residues. *Biochemistry*. 1987;26(1):202–221.
87. Kato I, Schrode J, Kohr WJ, Laskowski Jr M. Chicken ovomucoid: determination of its amino acid sequence, determination of the trypsin reactive site, and preparation of all three of its domains. *Biochemistry*. 1987;26(1):193–201.
88. Cooke SK, Sampson HA. Allergenic properties of ovomucoid in man. *J*

Immunol. 1997;159(4):2026–2032.
89. Ou K, Seow TK, Liang RC, et al. Identification of a serine protease inhibitor homologue in Bird's Nest by an integrated proteomics approach. *Electrophoresis*. 2001;22(16):3589–3595.
90. Sugiyama T, Rafalski A, Soell D. The nucleotide sequence of a wheat gamma-gliadin genomic clone. *Plant Sci*. 1986;44:205–209.
91. Sander I, Rozynek P, Rihs HP, et al. Multiple wheat flour allergens and cross-reactive carbohydrate determinants bind IgE in baker's asthma. *Allergy*. 2011;66:1208–1215.
92. Anderson OD, Greene FC, Yip RE, Halford NG, Shewry PR, Malpica-Romero JM. Nucleotide sequences of the two high-molecular-weight glutenin genes from the D-genome of a hexaploid bread wheat, Triticum aestivum L. cv Cheyenne. *Nucleic Acids Res*. 1989;17:461–462.
93. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, et al. The major allergen of peach (Prunus persica) is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(3 Pt. 1):520–526.
94. Schocker F, Luttkopf D, Scheurer S, et al. Recombinant lipid transfer protein Cor a 8 from hazelnut: a new tool for in vitro diagnosis of potentially severe hazelnut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):141–147.
95. Teuber SS, Dandekar AM, Peterson WR, Sellers CL. Cloning and sequencing of a gene encoding a 2S albumin seed storage protein precursor from English walnut (Juglans regia), a major food allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(6 Pt. 1):807–814.
96. Burks AW, Williams LW, Connaughton C, Cockrell G, O'Brien TJ, Helm RM. Identification and characterization of a second major peanut allergen, Ara h II, with use of the sera of patients with atopic dermatitis and positive peanut challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90(6 Pt. 1):962–969.
97. Kleber-Janke T, Crameri R, Appenzeller U, Schlaak M, Becker WM. Selective cloning of peanut allergens, including profilin and 2S albumins, by phage display technology. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999;119(4):265–274.
98. Stanley JS, King N, Burks AW, et al. Identification and mutational analysis of the immunodominant IgE binding epitopes of the major peanut allergen Ara h 2. *Arch Biochem Biophys*. 1997;342(2):244–253.
99. Eiwegger T, Rigby N, Mondoulet L, et al. Gastro-duodenal digestion products of the major peanut allergen Ara h 1 retain an allergenic potential. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(10):1281–1288.
100. Breiteneder H, Hoffmann-Sommergruber K, O'Riordain G, et al. Molecular characterization of Api g 1, the major allergen of celery (Apium graveolens), and its immunological and structural relationships to a group of 17-kDa tree pollen allergens. *Eur J Biochem*. 1995;233(2):484–489.
101. Luttkopf D, Muller U, Skov PS, et al. Comparison of four variants of a

major allergen in hazelnut (Corylus avellana) Cor a 1. 04 with the major hazel pollen allergen Cor a 1. 01. *Mol Immunol*. 2002;38(7):515–525.
102. Burks AW, Williams LW, Helm RM, Connaughton C, Cockrell G, O'Brien T. Identification of a major peanut allergen, Ara h I, in patients with atopic dermatitis and positive peanut challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88(2):172–179.
103. Rabjohn P, Helm EM, Stanley JS, et al. Molecular cloning and epitope analysis of the peanut allergen Ara h 3. *J Clin Invest*. 1999;103(4):535–542.
104. Pastorello EA, Conti A, Pravettoni V, et al. Identification of actinidin as the major allergen of kiwi fruit. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(4 Pt. 1):531–537.
105. Kreis M, Forde BG, Rahman S, Miflin BJ, Shewry PR. Molecular evolution of the seed storage proteins of barley, rye and wheat. *J Mol Biol*. 1985;183(3):499–502.
106. Edstam MM, Viitanen L, Salminen TA, Edqvist J. Evolutionary history of the non-specific lipid transfer proteins. *Mol Plant*. 2011;4(6):947–964.
107. Tassin-Moindrot S, Caille A, Douliez JP, Marion D, Vovelle F. The wide binding properties of a wheat nonspecific lipid transfer protein. Solution structure of a complex with prostaglandin B2. *Eur J Biochem*. 2000;267(4):1117–1124.
108. Douliez JP, Jegou S, Pato C, Molle D, Tran V, Marion D. Binding of two mono-acylated lipid monomers by the barley lipid transfer protein, LTP1, as viewed by fluorescence, isothermal titration calorimetry and molecular modelling. *Eur J Biochem*. 2001;268(2):384–388.
109. Pastorello EA, Pompei C, Pravettoni V, et al. Lipid-transfer protein is the major maize allergen maintaining IgE-binding activity after cooking at 100 degrees C, as demonstrated in anaphylactic patients and patients with positive double-blind, placebo-controlled food challenge results. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(4):775–783.
110. Sancho AI, Rigby NM, Zuidmeer L, et al. The effect of thermal processing on the IgE reactivity of the non-specific lipid transfer protein from apple. *Mal d 3. Allergy*. 2005;60(10):1262–1268.
111. Moreno FJ, Mellon FA, Wickham MS, Bottrill AR, Mills EN. Stability of the major allergen Brazil nut 2S albumin (Ber e 1) to physiologically relevant in vitro gastrointestinal digestion. *FEBS J*. 2005;272(2):341–352.
112. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, et al. Lipid transfer protein: a pan-allergen in plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;122(1):20–32.
113. Vassilopoulou E, Rigby N, Moreno FJ, et al. Effect of in vitro gastric and duodenal digestion on the allergenicity of grape lipid transfer

protein. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(2):473–480.

114. Shewry PR, Halford NG, Belton PS, Tatham AS. The structure and properties of gluten: an elastic protein from wheat grain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2002;357(1418):133–142.
115. Palosuo K, Alenius H, Varjonen E, et al. A novel wheat gliadin as a cause of exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(5 Pt. 1):912–917.
116. Palosuo K, Varjonen E, Kekki OM, et al. Wheat omega-5 gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(4):634–638.
117. Matsuo H, Morita E, Tatham AS, et al. Identification of the IgE-binding epitope in omega-5 gliadin, a major allergen in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Biol Chem*. 2004;279(13):12135–12140.
118. Watanabe M, Tanabe S, Suzuki T, Ikezawa Z, Arai S. Primary structure of an allergenic peptide occurring in the chymotryptic hydrolysate of gluten. *Biosci Biotechnol Biochem*. 1995;59(8):1596–1597.
119. Tanabe S, Arai S, Yanagihara Y, Mita H, Takahashi K, Watanabe M. A major wheat allergen has a Gln-Gln-Gln-Pro-Pro motif identified as an IgE-binding epitope. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;219(2):290–293.
120. Maruyama N, Ichise K, Katsube T, et al. Identification of major wheat allergens by means of the Escherichia coli expression system. *Eur J Biochem*. 1998;255(3):739–745.
121. Simonato B, Pasini G, Giannattasio M, Peruffo AD, De Lazzari F, Curioni A. Food allergy to wheat products: the effect of bread baking and in vitro digestion on wheat allergenic proteins. A study with bread dough, crumb, and crust. *J Agric Food Chem*. 2001;49(11):5668–5673.
122. Simonato B, De Lazzari F, Pasini G, et al. IgE binding to soluble and insoluble wheat flour proteins in atopic and non-atopic patients suffering from gastrointestinal symptoms after wheat ingestion. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(11):1771–1778.
123. Denery-Papini S, Bodinier M, Larré C, et al. Allergy to deamidated gluten in patients tolerant to wheat: specific epitopes linked to deamidation. *Allergy*. 2012;67(8):1023–1032.
124. Kumagai H, Suda A, Sakurai H, et al. Improvement of digestibility, reduction in allergenicity, and induction of oral tolerance of wheat gliadin by deamidation. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2007;71(4):977–985.
125. Carbonero P, García-Olmedo F. A Multigene Family of Trypsin/Alpha-Amylase Inhibitors from Cereals. Dordrecht. *The Netherlands: Kluwer Academic Publishers*. 1999.
126. Nakase M, Adachi T, Urisu A, et al. Rice (Oryza sativa L.) alpha amylase inhibitors of 14-16 kDa are potential allergens and products of a multi gene family. *J Agric Food Chem*. 1996;44:2624–2628.
127. James JM, Sixbey JP, Helm RM, Bannon GA, Burks AW. Wheat alpha-

amylase inhibitor: a second route of allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(2):239–244.
128. Pastorello EA, Farioli L, Conti A, et al. Wheat IgE-mediated food allergy in European patients: alpha-amylase inhibitors, lipid transfer proteins and low-molecular-weight glutenins. Allergenic molecules recognized by double-blind, placebo-controlled food challenge. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144(1):10–22.
129. Curioni A, Santucci B, Cristaudo A, et al. Urticaria from beer: an immediate hypersensitivity reaction due to a 10-kDa protein derived from barley. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(3):407–413.
130. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, et al. The maize major allergen, which is responsible for food-induced allergic reactions, is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(4):744–751.
131. Shewry PR, Pandya MJ. *The 2S Albumin Storage Proteins*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1999.
132. Maria-Neto S, Honorato RV, Costa FT, et al. Bactericidal activity identified in 2S albumin from sesame seeds and in silico studies of structure-function relations. *Protein J*. 2011;30(5):340–350.
133. Moreno PR, Clemente MJ. *2S albumin storage proteins: what*. makes them food allergens: Open Biochem J; 2008; 2:16–28.
134. Menendez-Arias L, Moneo I, Dominguez J, Rodriguez R. Primary structure of the major allergen of yellow mustard (Sinapis alba L.) seed. *Sin a I. Eur J Biochem*. 1988;177(1):159–166.
135. Monsalve RI, Gonzalez de la Pena MA, Menendez-Arias L, Lopez-Otin C, Villalba M, Rodriguez R. Characterization of a new oriental-mustard (Brassica juncea) allergen, Bra j IE: detection of an allergenic epitope. *Biochem J*. 1993;293(Pt. 3):625–632.
136. Pastorello EA, Varin E, Farioli L, et al. The major allergen of sesame seeds (Sesamum indicum) is a 2S albumin. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2001;756(1-2):85–93.
137. Beyer K, Bardina L, Grishina G, Sampson HA. Identification of sesame seed allergens by 2-dimensional proteomics and Edman sequencing: seed storage proteins as common food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(1):154–159.
138. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, et al. Sensitization to the major allergen of Brazil nut is correlated with the clinical expression of allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(6 Pt. 1):1021–1027.
139. Robotham JM, Wang F, Seamon V, et al. Ana o 3, an important cashew nut (Anacardium occidentale L.) allergen of the 2S albumin family. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1284–1290.
140. Poltronieri P, Cappello MS, Dohmae N, et al. Identification and characterisation of the IgE-binding proteins 2S albumin and conglutin gamma in almond (Prunus dulcis) seeds. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;128(2):97–104.
141. Kelly JD, Hlywka JJ, Hefle SL. Identification of sunflower seed IgE-

binding proteins. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;121(1):19–24.
142. Alcocer M, Rundqvist L, Larsson G. Ber e 1 protein: the versatile major allergen from Brazil nut seeds. *Biotechnol Lett*. 2012;34(4):597–610.
143. Shibasaki M, Suzuki S, Tajima S, Nemoto H, Kuroume T. Allergenicity of major component proteins of soybean. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1980;61(4):441–448.
144. Vioque J, Sanchez-Vioque R, Clemente A, Pedroche J, Bautista J, Millan F. Purification and partial characterization of chickpea 2S albumin. *J Agric Food Chem*. 1999;47(4):1405–1409.
145. Salcedo G, Sánchez-Monge R, Barber D, Díaz-Perales A. Plant non-specific lipid transfer proteins: an interface between plant defence and human allergy. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1771(6):781–791.
146. Duro G, Colombo P, Costa MA, et al. cDNA cloning, sequence analysis and allergological characterization of Par j 2.0101, a new major allergen of the Parietaria judaica pollen. *FEBS Lett*. 1996;399(3):295–298.
147. Tejera ML, Villalba M, Batanero E, Rodriguez R. Identification, isolation, and characterization of Ole e 7, a new allergen of olive tree pollen. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(4 Pt. 1):797–802.
148. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, et al. The major allergen of peach (Prunus persica) is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(3 Pt. 1):520–526.
149. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, et al. Identification of grape and wine allergens as an endochitinase 4, a lipid-transfer protein, and a thaumatin. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2):350–359.
150. Diaz-Perales A, Tabar AI, Sanchez-Monge R, et al. Characterization of asparagus allergens: a relevant role of lipid transfer proteins. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(5):790–796.
151. Pastorello EA, Vieths S, Pravettoni V, et al. Identification of hazelnut major allergens in sensitive patients with positive double-blind, placebo-controlled food challenge results. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(3):563–570.
152. Bernardi ML, Giangrieco I, Camardella L, et al. Allergenic lipid transfer proteins from plant-derived foods do not immunologically and clinically behave homogeneously: the kiwifruit LTP as a model. *PLoS One*. 2011;6(11):e27856.
153. Mills ENC, Jenkins JA, Bannon GA. *Plant Seed Globulin Allergens*. Oxford: Blackwell Publishing; 2004.
154. Burks Jr AW, Brooks JR, Sampson HA. Allergenicity of major component proteins of soybean determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and immunoblotting in children with atopic dermatitis and positive soy challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;81(6):1135–1142.
155. Ogawa T, Bando N, Tsuji H, Nishikawa K, Kitamura K. Alpha-

subunit of beta-conglycinin, an allergenic protein recognized by IgE antibodies of soybean-sensitive patients with atopic dermatitis. *Biosci Biotechnol Biochem*. 1995;59(5):831–833.
156. Beardslee TA, Zeece MG, Sarath G, Markwell JP. Soybean glycinin G1 acidic chain shares IgE epitopes with peanut allergen Ara h 3. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;123(4):299–307.
157. Rabjohn P, Helm EM, Stanley JS, et al. Molecular cloning and epitope analysis of the peanut allergen Ara h 3. *J Clin Invest*. 1999;103(4):535–542.
158. Wang F, Robotham JM, Teuber SS, Tawde P, Sathe SK, Roux KH. Ana o 1, a cashew (Anacardium occidental) allergen of the vicilin seed storage protein family. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(1):160–166.
159. Wang F, Robotham JM, Teuber SS, Sathe SK, Roux KH. Ana o 2, a major cashew (Anacardium occidentale L) nut allergen of the legumin family. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;132(1):27–39.
160. Teuber SS, Jarvis KC, Dandekar AM, Peterson WR, Ansari AA. Identification and cloning of a complementary DNA encoding a vicilin-like proprotein, jug r 2, from English walnut kernel (Juglans regia), a major food allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(6):1311–1320.
161. Lopez-Torrejon G, Salcedo G, Martin-Esteban M, Diaz-Perales A, Pascual CY, Sanchez-Monge R. Len c 1, a major allergen and vicilin from lentil seeds: protein isolation and cDNA cloning. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(6):1208–1215.
162. Roux KH, Teuber SS, Sathe SK. Tree nut allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;131(4):234–244.
163. Beyer K, Grishina G, Bardina L, Grishin A, Sampson HA. Identification of an 11S globulin as a major hazelnut food allergen in hazelnut-induced systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(3):517–523.
164. Mills EN, Huang L, Noel TR, Gunning AP, Morris VJ. Formation of thermally induced aggregates of the soya globulin beta-conglycinin. *Biochim Biophys Acta*. 2001;1547(2):339–350.
165. Mills EN, Marigheto NA, Wellner N, et al. Thermally induced structural changes in glycinin, the 11S globulin of soya bean (Glycine max)—an in situ spectroscopic study. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1648(1-2):105–114.
166. Yamauchi F, Yamagishi T, Iwabuchi S. Molecular understanding of heat-induced phenomena of soybean protein. *Food Rev Int*. 1991;7:283–322.
167. Blanc F, Vissers YM, Adel-Patient K, et al. Boiling peanut Ara h 1 results in the formation of aggregates with reduced allergenicity. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55:1887–1894.
168. Maleki SJ, Kopper RA, Shin DS, et al. Structure of the major peanut allergen Ara h 1 may protect IgE-binding epitopes from degradation.

J Immunol. 2000;164(11):5844–5849.
169. Kopper RA, Odum NJ, Sen M, Helm RM, Steve Stanley J, Wesley Burks A. Peanut protein allergens: gastric digestion is carried out exclusively by pepsin. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):614–618.
170. Shin DS, Compadre CM, Maleki SJ, et al. Biochemical and structural analysis of the IgE binding sites on ara h1, an abundant and highly allergenic peanut protein. *J Biol Chem*. 1998;273(22):13753–13759.
171. Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann NY Acad Sci*. 2002;964:47–68.
172. Vanek-Krebitz M, Hoffmann-Sommergruber K, Laimer da Camara Machado M, et al. Cloning and sequencing of Mal d 1, the major allergen from apple (Malus domestica), and its immunological relationship to Bet v 1, the major birch pollen allergen. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;214(2):538–551.
173. Mittag D, Akkerdaas J, Ballmer-Weber BK, et al. Ara h 8, a Bet v 1-homologous allergen from peanut, is a major allergen in patients with combined birch pollen and peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(6):1410–1417.
174. Mittag D, Vieths S, Vogel L, et al. Birch pollen-related food allergy to legumes: identification and characterization of the Bet v 1 homologue in mungbean (Vigna radiata). *Vig r 1. Clin Exp Allergy*. 2005;35(8):1049–1055.
175. Bolhaar ST, van Ree R, Ma Y, et al. Severe allergy to sharon fruit caused by birch pollen. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;136(1):45–52.
176. Bolhaar ST, Ree R, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC, Zuidmeer L. Allergy to jackfruit: a novel example of Bet v 1-related food allergy. *Allergy*. 2004;59(11):1187–1192.
177. Ballmer-Weber BK, Vieths S, Lüttkopf D, Heuschmann P, Wüthrich B. Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: a clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(2):373–378.
178. Lüttkopf D, Ballmer-Weber BK, Wüthrich B, Vieths S. Celery allergens in patients with positive double-blind placebo-controlled food challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(2):390–399.
179. Ballmer-Weber BK, Wüthrich B, Wangorsch A, Fötisch K, Altmann F, Vieths S. Carrot allergy: double-blinded, placebo-controlled food challenge and identification of allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(2):301–307.
180. Kleine-Tebbe J, Vogel L, Crowell DN, Haustein UF, Vieths S. Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by a Bet v 1-related PR-10 protein in soybean, SAM22. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(5):797–804.
181. Mittag D, Vieths S, Vogel L, et al. Soybean allergy in patients allergic

to birch pollen: clinical investigation and molecular characterization of allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):148–154.
182. Breiteneder H, Pettenburger K, Bito A, et al. The gene coding for the major birch pollen allergen Betv1, is highly homologous to a pea disease resistance response gene. *EMBO J*. 1989;8(7):1935–1938.
183. Hoffmann-Sommergruber K. Plant allergens and pathogenesis-related proteins. What do they have in common? *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;122(3):155–166.
184. Markovic-Housley Z, Degano M, Lamba D, et al. Crystal structure of a hypoallergenic isoform of the major birch pollen allergen Bet v 1 and its likely biological function as a plant steroid carrier. *J Mol Biol*. 2003;325(1):123–133.
185. Mattila K, Renkonen R. Modelling of Bet v 1 binding to lipids. *Scand J Immunol*. 2009;70(2):116–124.
186. Gajhede M, Osmark P, Poulsen FM, et al. X-ray and NMR structure of Bet v 1, the origin of birch pollen allergy. *Nat Struct Biol*. 1996;3(12):1040–1045.
187. Neudecker P, Schweimer K, Nerkamp J, et al. Allergic cross-reactivity made visible: solution structure of the major cherry allergen Pru av 1. *J Biol Chem*. 2001;276(25):22756–22763.
188. Schirmer T, Hoffimann-Sommergrube K, Susani M, Breiteneder H, Markovic-Housley Z. Crystal structure of the major celery allergen Api g 1: molecular analysis of cross-reactivity. *J Mol Biol*. 2005;351(5):1101–1109.
189. Markovic´-Housley Z, Basle A, Padavattan S, Maderegger B, Schirmer T, Hoffmann-Sommergruber K. Structure of the major carrot allergen Dau c 1. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2009;65(Pt. 11):1206–1212.
190. Berkner H, Neudecker P, Mittag D, et al. Cross-reactivity of pollen and food allergens: soybean Gly m 4 is a member of the Bet v 1 superfamily and closely resembles yellow lupine proteins. *Biosci Rep*. 2009;29(3):183–192.
191. Bohle B, Radakovics A, Jahn-Schmid B, Hoffmann-Sommergruber K, Fischer GF, Ebner C. Bet v 1, the major birch pollen allergen, initiates sensitization to Api g 1, the major allergen in celery: evidence at the T cell level. *Eur J Immunol*. 2003;33(12):3303–3310.
192. Smole U, Wagner S, Balazs N, et al. Bet v 1 and its homologous food allergen Api g 1 stimulate dendritic cells from birch pollen-allergic individuals to induce different Th-cell polarization. *Allergy*. 2010;65(11):1388–1396.
193. Reekers R, Busche M, Wittmann M, Kapp A, Werfel T. Birch pollen-related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2 Pt. 1):466–472.
194. Schimek EM, Zwolfer B, Briza P, et al. Gastrointestinal digestion of Bet v 1-homologous food allergens destroys their mediator-releasing,

but not T cell-activating, capacity. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(6):1327–1333.
195. Bohle B, Zwolfer B, Heratizadeh A, et al. Cooking birch pollen-related food: divergent consequences for IgE- and T cell-mediated reactivity in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):242–249.
196. Henrissat B. A classification of glycosyl hydrolases based on amino acid sequence similarities. *Biochem J*. 1991;280(Pt. 2):309–316.
197. Kasprzewska A. Plant chitinases—regulation and function. *Cell Mol Biol Lett*. 2003;8(3):809–824.
198. Beintema JJ. Structural features of plant chitinases and chitin-binding proteins. *FEBS Lett*. 1994;350(2-3):159–163.
199. Salcedo G, Diaz-Perales A, Sanchez-Monge R. The role of plant panallergens in sensitization to natural rubber latex. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1(2):177–183.
200. Sowka S, Hsieh LS, Krebitz M, et al. Identification and cloning of prs a 1, a 32-kDa endochitinase and major allergen of avocado, and its expression in the yeast Pichia pastoris. *J Biol Chem*. 1998;273(43):28091–28097.
201. Sanchez-Monge R, Blanco C, Diaz-Perales A, et al. Isolation and characterization of major banana allergens: identification as fruit class I chitinases. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(5):673–680.
202. Diaz-Perales A, Collada C, Blanco C, et al. Class I chitinases with hevein-like domain, but not class II enzymes, are relevant chestnut and avocado allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(1):127–133.
203. Radauer C, Adhami F, Fürtler I, et al. Latex-allergic patients sensitized to the major allergen hevein and hevein-like domains of class I chitinases show no increased frequency of latex-associated plant food allergy. *Mol Immunol*. 2011;48(4):600–609.
204. Diaz-Perales A, Blanco C, Sanchez-Monge R, Varela J, Carrillo T, Salcedo G. Analysis of avocado allergen (Prs a 1) IgE-binding peptides generated by simulated gastric fluid digestion. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(5):1002–1007.
205. Breiteneder H, Mills EN. Molecular properties of food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(1):14–23.
206. Lee MF, Hwang GY, Chen YH, Lin HC, Wu CH. Molecular cloning of Indian jujube (Zizyphus mauritiana) allergen Ziz m 1 with sequence similarity to plant class III chitinases. *Mol Immunol*. 2006;43(8):1144–1151.
207. Marzban G, Herndl A, Kolarich D, et al. Identification of four IgE-reactive proteins in raspberry (Rubus ideaeus L). *Mol Nutr Food Res*. 2008;52(12):1497–1506.
208. Rawlings ND, Barrett AJ. Evolutionary families of peptidases. *Biochem J*. 1993;290(Pt. 1):205–218.
209. Kalinski A, Weisemann JM, Matthews BF, Herman EM. Molecular cloning of a protein associated with soybean seed oil bodies that is

similar to thiol proteases of the papain family. *J Biol Chem*. 1990;265(23):13843–13848.
210. Ogawa T, Tsuji H, Bando N, et al. Identification of the soybean allergenic protein, Gly m Bd 30K, with the soybean seed 34-kDa oil-body-associated protein. *Biosci Biotechnol Biochem*. 1993;57(6):1030–1033.
211. Chruszcz M, Pomés A, Glesner J, et al. Molecular determinants for antibody binding on group 1 house dust mite allergens. *J Biol Chem*. 2012;287(10):7388–7398.
212. Cˇavic´ M, Grozdanovic´ M, Bajic´ A, Srdic´-Rajic´ T, Andjus PR, Gavrovic´-Jankulovic´ M. Actinidin, a protease from kiwifruit, induces changes in morphology and adhesion of T84 intestinal epithelial cells. *Phytochemistry*. 2012;77:46–52: (2012).
213. Liang G, Barker T, Xie Z, Charles N, Rivera J, Druey KM. Naive T cells sense the cysteine protease allergen papain through protease-activated receptor 2 and propel TH2 immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1377–1386.
214. Radauer C, Willerroider M, Fuchs H, et al. Cross-reactive and species-specific immunoglobulin E epitopes of plant profilins: an experimental and structure-based analysis. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(7):920–929.
215. Witke W. The role of profilin complexes in cell motility and other cellular processes. *Trends Cell Biol*. 2004;14(8):461–469.
216. Radauer C, Hoffimann-Sommergrube K. *Profilins*. Oxford: Blackwell Publishing; 2004.
217. Thorn KS, Christensen HE, Shigeta R, et al. The crystal structure of a major allergen from plants. *Structure*. 1997;5(1):19–32.
218. Fedorov AA, Ball T, Mahoney NM, Valenta R, Almo SC. The molecular basis for allergen cross-reactivity: crystal structure and IgE-epitope mapping of birch pollen profilin. *Structure*. 1997;5(1):33–45.
219. Mari A. Multiple pollen sensitization: a molecular approach to the diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001;125(1):57–65.
220. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, et al. Detection of clinical markers of sensitization to profilin in patients allergic to plant-derived foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(2):427–432.
221. Wensing M, Akkerdaas JH, van Leeuwen WA, et al. IgE to Bet v 1 and profilin: cross-reactivity patterns and clinical relevance. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(3):435–442.
222. Santos A, Van Ree R. Profilins: mimickers of allergy or relevant allergens? *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155(3):191–204.
223. Asero R, Monsalve R, Barber D. Profilin sensitization detected in the office by skin prick test: a study of prevalence and clinical relevance of profilin as a plant food allergen. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(6):1033–1037.
224. López-Torrejón G, Crespo JF, Sánchez-Monge R, et al. Allergenic

reactivity of the melon profilin Cuc m 2 and its identification as major allergen. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(8):1065–1072.
225. Anliker MD, Reindl J, Vieths S, Wüthrich B. Allergy caused by ingestion of persimmon (Diospyros kaki): detection of specific IgE and cross-reactivity to profilin and carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(4):718–723.
226. Valenta R, Duchene M, Pettenburger K, et al. Identification of profilin as a novel pollen allergen; IgE autoreactivity in sensitized individuals. *Science*. 1991;253(5019):557–560.
227. Moroz LA, Yang WH. Kunitz soybean trypsin inhibitor: a specific allergen in food anaphylaxis. *N Engl J Med*. 1980;302(20):1126–1128.
228. Burks AW, Cockrell G, Connaughton C, Guin J, Allen W, Helm RM. Identification of peanut agglutinin and soybean trypsin inhibitor as minor legume allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 1994;105(2):143–149.
229. Seppala U, Majamaa H, Turjanmaa K, et al. Identification of four novel potato (Solanum tuberosum) allergens belonging to the family of soybean trypsin inhibitors. *Allergy*. 2001;56(7):619–626.
230. Kobayashi Y, Ishizaki S, Nagashima Y, Shiomi K. Ani s 1, the major allergen of Anisakis simplex: purification by affinity chromatography and functional expression in Escherichia coli. *Parasitol Int*. 2008;57(3):314–319.
231. Kasera R, Singh BP, Lavasa S, Prasad KN, Sahoo RC, Singh AB. Kidney bean: a major sensitizer among legumes in asthma and rhinitis patients from India. *PLoS One*. 2011;6(11):e27193.
232. van Loon LC, Rep M, Pieterse CM. Significance of inducible defense-related proteins in infected plants. *Annu Rev Phytopathol*. 2006;44:135–162.
233. Liu JJ, Sturrock R, Ekramoddoullah AK. The superfamily of thaumatin-like proteins: its origin, evolution, and expression towards biological function. *Plant Cell Rep*. 2010;29(5):419–436.
234. Krebitz M, Wagner B, Ferreira F, et al. Plant-based heterologous expression of Mal d 2, a thaumatin-like protein and allergen of apple (Malus domestica), and its characterization as an antifungal protein. *J Mol Biol*. 2003;329(4):721–730.
235. Fuchs HC, Hoffmann-Sommergrube K, Wagner B, Krebitz M, Scheiner O, Breiteneder H. Heterologous expression in Nicotiana benthamiana of Cap a 1, a thaumatin-like protein and major allergen from bell pepper (Capsicum annuum). *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(S):134–135.
236. Inschlag C, Hoffmann-Sommergruber K, O'Riordain G, et al. Biochemical characterization of Pru a 2, a 23-kD thaumatin-like protein representing a potential major allergen in cherry (Prunus avium). *Int Arch Allergy Immunol*. 1998;116(1):22–28.
237. Fuchs HC, Bohle B, Dall'Antonia Y, et al. Natural and recombinant

molecules of the cherry allergen Pru av 2 show diverse structural and B cell characteristics but similar T cell reactivity. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(3):359–368.
238. Gavrovic-Jankulovic M, cIrkovic T, Vuckovic O, et al. Isolation and biochemical characterization of a thaumatin-like kiwi allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(5):805–810.
239. Roberts WK, Selitrennikoff CP. Zeamatin, an antifungal protein from maize with membrane-permeabilizing activity. *J Gen Microbiol*. 1990;136:1771–1778.
240. Flamini R, De Rosso M. Mass spectrometry in the analysis of grape and wine proteins. *Expert Rev Proteomics*. 2006;3(3):321–331.
241. Gendel SM. Allergen databases and allergen semantics. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2009;54(3 Suppl):S7–S10.
242. Berners-Lee T, Hendler J, Lassila O. The semantic web. *Sci Am*. 2001;284:34–43.
243. Valarakos AG, Karkaletsis V, Alexopoulou D, Papadimitriou E, Spyropoulos CD, Vouros G. Building an allergens ontology and maintaining it using machine learning techniques. *Comput Biol Med*. 2006;36(10):1155–1184.
244. Ivanciuc O, Gendel SM, Power TD, Schein CH, Braun W. AllerM.L: markup language for allergens. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2011;60(1):151–160.
245. Tong JC, Lim SJ, Muh HC, Chew FT, Tammi MT. Allergen Atlas: a comprehensive knowledge center and analysis resource for allergen information. *Bioinformatics*. 2009;25(7):979–980.
246. Lack G, Golding J. Peanut and nut allergy. Reduced exposure might increase allergic sensitisation. *BMJ*. 1996;313(7052):300.
247. Strid J, Thomson M, Hourihane J, Kimber I, Strobel S. A novel model of sensitization and oral tolerance to peanut protein. *Immunology*. 2004;113(3):293–303.
248. Strid J, Hourihane J, Kimber I, Callard R, Strobel S. Epicutaneous exposure to peanut protein prevents oral tolerance and enhances allergic sensitization. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(6):757–766.
249. Hoffmann-Sommergruber K. Pathogenesis-related (PR)-proteins identified as allergens. *Biochem Soc Trans*. 2002;30(Pt. 6):930–935.
250. Van Loon LC, Van Strien EA. The families of pathogenesis related proteins, their activities, and comparative analysis of PR-1-type proteins. *Physiol Mol Plant Pathol*. 1999;5:85–97.

Biotecnología e ingeniería genética

Gary A. Bannon

Jason M. Ward

Raymond C. Dobert

Roy L. Fuchs *Global Regulatory Sciences and Affairs, Monsanto, St. Louis, MO, USA*

Conceptos clave

- La seguridad de todos los productos de biotecnología agrícola se evalúa de acuerdo con las directrices internacionales para garantizar que el riesgo de alergia se aborda adecuadamente antes de su comercialización y que se utiliza un método de evaluación consistente en todo el mundo.
- Con el proceso actual de evaluación de las alergias se identifican los riesgos potenciales asociados a las proteínas introducidas, así como los riesgos alérgenos generales relacionados con el cultivo de alimentos transformados.
- Ningún estudio predictivo único es capaz de evaluar el potencial alérgeno de todas las proteínas introducidas en los cultivos de alimentos y, por lo tanto, todos los aspectos de la estrategia actual de las pruebas de evaluación de la

seguridad deben considerarse desde un enfoque de «peso de la evidencia» en lugar de confiar demasiado en una prueba para determinar la seguridad de las proteínas.

- El valor protector de los enfoques actuales de las pruebas de alergia y los enfoques futuros que adoptan principios de evaluación de riesgos firmes y nuevos métodos a medida que se van validando han ofrecido en el pasado, y seguirán haciéndolo, garantías sólidas para los gestores de riesgos y los consumidores por igual, para los productos transgénicos actuales y futuros.

Introducción

Se espera que la población mundial aumente en 2.500 millones de personas en los próximos 25 años y, como consecuencia de este crecimiento poblacional, la demanda de alimentos se duplicará ya en 2025. Por el contrario, se ha producido un descenso de la tasa anual del incremento del rendimiento de los cereales, de tal manera que ahora está por debajo de la tasa de aumento de la población [1]. Para poder alimentar a esta población en crecimiento, el rendimiento de los cultivos tendrá que aumentar, y parte del incremento del rendimiento se deberá a la ingeniería genética de los alimentos. Además, parece que la incidencia de alergias alimentarias está aumentando, especialmente en los países desarrollados [2,3]. La ingeniería genética en los alimentos cultivados debe tener pocas consecuencias prácticas para la aparición, la frecuencia y la evolución natural de las alergias alimentarias si se observan sencillas precauciones. En este capítulo se analizan los aspectos esenciales de la evaluación de la seguridad sanitaria de los productos derivados de esta tecnología, y se revisa con detalle la estrategia aceptada para abordar cualquier impacto potencial sobre las alergias alimentarias. Hay que señalar que ningún estudio predictivo único es capaz de evaluar el potencial alérgeno de todas las proteínas introducidas en los alimentos cultivados [4]. Sin embargo, mediante el uso de estudios inmunológicos *in vivo* e *in vitro* combinados con una evaluación comparativa de las características de los alérgenos alimentarios conocidos se ha desarrollado una base científica sólida para la evaluación de la alergenicidad. En este libro (y en otros sitios) se han descrito las propiedades bioquímicas de los alérgenos alimentarios más frecuentes [5,6]; los alérgenos tienden a ser estables a la proteólisis, tienden a ser abundantes, tienden a ser resistentes al calor (cocción o procesamiento) y todos tienen múltiples epítopos que se unen a la IgE. Por lo tanto, estos factores se han utilizado para diferenciar los alérgenos potencialmente dañinos de las proteínas seguras que se introducen en el suministro de alimentos.

En este capítulo se resumen brevemente el desarrollo y la comercialización de productos alimentarios transgénicos, y el enfoque reconocido internacionalmente para la evaluación de la seguridad alimentaria de estos alimentos, y se proporciona una revisión completa de las consideraciones de la alergia alimentaria en este contexto.

Biotecnología vegetal

Hace 20 años la mejora de la productividad de los cultivos era un proceso sofisticado, aunque dependiente del ensayo y error. Se necesitaron muchos años de observaciones minuciosas para determinar si los rasgos deseados se mantenían estables en las nuevas variedades cultivadas de los alimentos creados por este proceso. La mejora de los cultivos y la ciencia de la reproducción de las plantas dependían de la variación genética intraespecies de las plantas, la introgresión entre especies de rasgos de plantas «salvajes» o taxonómicamente similares, y la creación de una nueva variabilidad genética mediante mutagenia química o por irradiación. Aunque estos planteamientos tienen limitaciones, los científicos y los genetistas agrícolas fueron capaces de aumentar varias veces el rendimiento de los cultivos y la producción de alimentos por unidad de superficie de los terrenos agrícolas mediante la creación de cultivos nuevos y más productivos, y mejorando las prácticas agronómicas.

Con la llegada de la biología molecular y la biotecnología, se hizo posible no solo identificar un rasgo fenotípico deseable, sino también identificar el material genético preciso responsable de ese rasgo genético. El ADN recombinante y las técnicas de transformación de las plantas han hecho posible modificar la composición de los elementos individuales de las plantas (lípidos, hidratos de carbono, proteínas) más allá de lo que puede conseguirse fácilmente a través de las prácticas tradicionales de mejora. Los primeros informes sobre la transferencia genética directa y estable en las plantas aparecieron en 1984 [7,8]. Desde entonces se han manipulado genéticamente al menos 88 especies de plantas diferentes y muchos cultivos económicamente importantes [9], por lo general a través de *Agrobacterium* [10,11] o con la tecnología de disparo de partículas [12,13].

La idea principal de la mayoría de los cultivos transgénicos de la primera generación ha sido mejorar la resistencia a la depredación de los insectos, aumentar la resistencia a los pesticidas para facilitar el control de la maleza, conferir inmunidad frente a patógenos víricos y mejorar las características de maduración de las frutas y verduras frescas. Estos cultivos no suponen cambios esenciales de los cultivos parentales no transformados y no hay cambios significativos de los nutrientes fundamentales. En menor medida, han aparecido productos con propiedades funcionales o nutricionales mejoradas como resultado de la alteración intencionada de metabolitos específicos, como los perfiles de los aceites (lípidos), la composición de los aminoácidos y el contenido de almidón (hidratos de carbono). Sin embargo, la mayoría de los productos actuales han tenido su mayor impacto en las prácticas agrícolas de los productores (es decir, mediante la reducción del uso de pesticidas, la mejora de las prácticas de conservación de suelos y la reducción del consumo de energía en las granjas). La disponibilidad de estas características, denominadas «agronómicas», ha impulsado la adopción de

cultivos transgénicos desde la introducción del primer producto, el tomate Flavr Savr, en 1994 (fig. 5.1). Hoy en día, más del 90% de la superficie mundial de cultivos transgénicos tiene características agronómicas, como se muestra en la tabla 5.1 [14]. En 2011, de los principales cultivos alimentarios de todo el mundo, la soja transgénica ocupaba 75,4 millones de hectáreas y el maíz ocupaba 37,3 millones. La tolerancia a los herbicidas ha sido siempre el rasgo dominante en los campos, seguida por la resistencia a los insectos y por los productos que contienen estos dos rasgos combinados. En 2011, la tolerancia a los herbicidas aplicada a la soja, el maíz, la colza, el algodón y la alfalfa ocupaba 93,9 millones de hectáreas (59%) de los 160 millones de hectáreas de transgénicos a nivel mundial, siendo 42,2 los millones de hectáreas (26%) sembradas con los rasgos combinados de tolerancia a los herbicidas y a *Bacillus thuringiensis*. La superficie acumulada desde 1996 a 2011 superó los mil millones de hectáreas, con un aumento sin precedentes de 94 veces entre 1996 y 2010, por lo que los cultivos transgénicos es la tecnología de los cultivos que se ha adoptado más deprisa en la historia de la agricultura moderna [14]. Se espera que la proporción de productos alimentarios transgénicos que se han desarrollado para obtener beneficios nutricionales y funcionales aumente significativamente en los próximos 5-10 años [16].

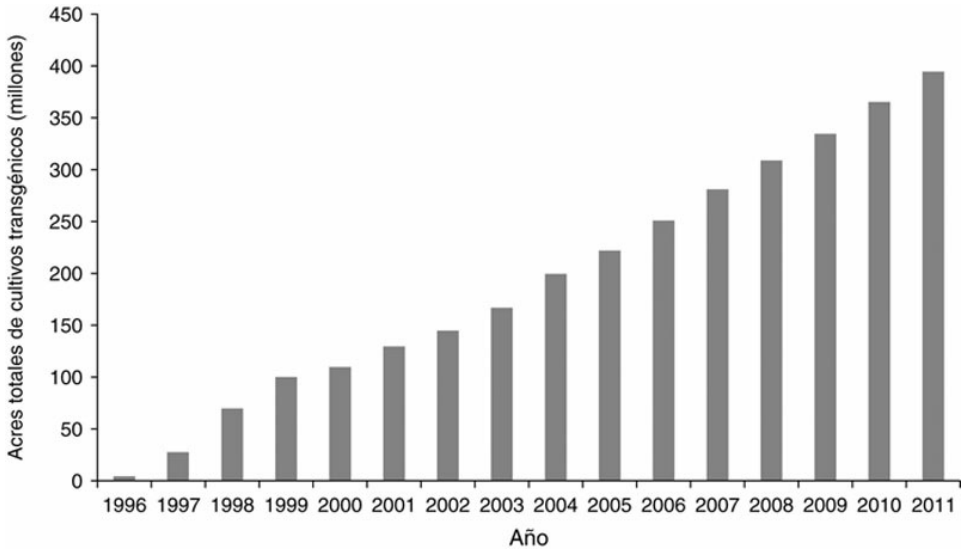


FIGURA 5.1 Superficie mundial de cultivos transgénicos desde su introducción en 1996. Basado en los datos presentados en las referencias 14 y 15, y en la bibliografía que se cita en ellas.

Tabla 5.1

Cultivos de alimentos transgénicos actuales en los que se habían terminado las consultas de la FDA en noviembre de 2011 (www.cfsan.fda.gov).

Cultivo	Genes introducidos	Origen de los genes	Rasgo
Maíz	Cry3A	*Bacillus thuringiensis*	Resistencia al gusano de la raíz del maíz
	cDHDPS	*Corynebacterium glutamicum*	Aumento de la concentración de lisina para su uso en alimentación animal
	Cry3Bb1	*Bacillus thuringiensis*	Resistencia a los insectos coleópteros, como el gusano de la raíz del maíz
	Cry34Ab1, Cry35Ab1/PAT	*Bacillus thuringiensis*/*Streptomyces viridochromogenes*	Resistencia a los insectos coleópteros/tolerancia al herbicida glufosinato amónico
	Cry1F/PAT	*Bacillus thuringiensis*/*Streptomyces viridochromogenes*	Resistencia a ciertos insectos lepidópteros/tolerancia al herbicida glufosinato
	EPSPS	*Agrobacterium*	Tolerancia al herbicida glufosinato
	Barnasa	*Bacillus amyloliquefaciens*	Esterilidad de los machos
	EPSPS modificado	Maíz	Tolerancia al herbicida glufosinato
	Proteína Cry9C/PAT	*Bacillus thuringiensis*/*Streptomyces hygroscopicus*	Resistencia a varios insectos lepidópteros/tolerancia al herbicida glufosinato
	DAM/PAT	*Escherichia coli*/*Streptomyces viridochromogenes*	Esterilidad de los machos/tolerancia al glufosinato
	CryIAc	*Bacillus thuringiensis*	Resistencia al gusano barrenador del maíz
	CryIAb/EPSPS	*Bacillus thuringiensis*/*Agrobacterium*	Resistencia al gusano barrenador del maíz; tolerancia al herbicida glufosinato
	CryIAb	*Bacillus thuringiensis*	Resistencia al gusano barrenador del maíz
	Barnasa/PAT	*Bacillus amyloliquefaciens*/*Streptomyces hygroscopicus*	Esterilidad de los machos/tolerancia al glufosinato
	PAT	*Streptomyces hygroscopicus*	Tolerancia al glufosinato
	CspB	*Bacillus subtilis*	Disminución de la pérdida de rendimiento en condiciones de escasez de agua
	aad1	*Sphingobium herbicidovorans*	Confiere tolerancia al herbicida ácido 2,4-diclorofenoxiacético (o «2,4-D») y a algunos herbicidas

			ariloxifenoxipropionato (p. ej., quizalofop, cihalofop, haloxifop)
Colza	Nitrilasa	*Klebsiella ozaenae*	Tolerancia al herbicida bromoxinil
	Fitasa	*Aspergillus niger*	Degradación del fitato en los alimentos para animales
	Barnasa/PAT	*Bacillus amyloliquefaciens/Streptomyces hygroscopicus*	Esterilidad de los machos/tolerancia al glufosinato
	Barstar/PAT	*Bacillus amyloliquefaciens/Streptomyces hygroscopicus*	Recuperación de la fertilidad/tolerancia al glufosinato
	PAT	*Streptomyces hygroscopicus*	Tolerancia al glufosinato
	Proteína portadora de 12:0 acilo tioesterasa	*Umbellularia californica*	Aceite de colza rico en laurato
	EPSPS/GOX	*Agrobacterium* spp. cepa CP4, *Achromobacter*	Tolerancia al herbicida glufosinato
Soja	PAT	*Streptomyces hygroscopicus*	Tolerancia al glufosinato
	GmFad2-1	Soja	Aceite de soja rico en ácido oleico
	EPSPS	*Agrobacterium* spp. cepa CP4	Tolerancia al herbicida glufosinato
	Cry1Ac	*Bacillus thuringiensis*	Resistencia a insectos lepidópteros
	dmo	*Stenotrophomonas maltophilia*	Tolerancia al herbicida dicamba
	AAD-12	*Delftia acidovorans*	Tolerancia al herbicida 2,4-D
	csr1-2	*Arabidopsis thaliana*	Tolerancia a los herbicidas imidazolinonas
	Supresión basada en ARN de la proteína portadora de acilo palmitoil tioesterasa y δ-12 desaturasa		Aumento de la concentración de ácido oleico y disminución de las concentraciones de ácido linoleico, palmítico y esteárico
Algodón	Nitrilasa/proteína Cry1Ac	*Klebsiella pneumoniae/Bacillus thuringiensis*	Tolerancia al bromoxinil/resistencia a determinados insectos lepidópteros
	Cry2ab; Cry1ac	*Bacillus thuringiensis*	Resistencia a insectos lepidópteros
	ALS	*Nicotiana tabacum*	Tolerancia al herbicida sulfonilurea
	EPSPS	*Agrobacterium* spp. cepa CP4	Tolerancia al herbicida glufosinato
	Cry1F/PAT	*Bacillus thuringiensis/Streptomyces*	Resistencia a insectos lepidópteros/tolerancia al

		viridochromogenes	herbicida glufosinato amónico
	Proteína VIP3A	*Bacillus thuringiensis*	Resistencia a insectos lepidópteros
	Proteína CryIAc	*Bacillus thuringiensis*	Resistencia al gusano de la cápsula del algodón, el gusano rosado y la oruga del tabaco
	Nitrilasa	*Klebsiella ozaenae*	Tolerancia al herbicida bromoxinil
Remolacha azucarera	EPSPS	*Agrobacterium* spp. cepa CP4	Tolerancia al herbicida glufosinato
	PAT	*Streptomyces hygroscopicus*	Tolerancia al glufosinato
Tomate	Proteína CryIAc	*Bacillus thuringiensis*	Resistencia a algunos insectos lepidópteros
	S-adenosilmetionina hidrolasa	*E. coli* bacteriófaga T3	Retraso de la maduración del fruto debido a la disminución de la síntesis de etileno
	Fragmento del gen ACCS	Tomate	Retraso de la maduración debido a la disminución de la síntesis de etileno
	PG	Tomate	Retraso del ablandamiento debido a la disminución de la degradación de la pectina
	ACCD	*Pseudomonas chloraphis*	Retraso del ablandamiento debido a la disminución de la síntesis de etileno
	Gen antisentido de PG	Tomate	Retraso del ablandamiento debido a la disminución de la degradación de la pectina
Patata	Proteína de la cubierta de CryIIIA/VYP	*Bacillus thuringiensis*/VYP	Resistencia al escarabajo de la patata y al VYP
	CryIIIA/VEHP replicasa	*Bacillus thuringiensis*/virus del enrollamiento de la hoja de la patata	Resistencia al escarabajo de la patata y al VEHP
	CryIIIA	*Bacillus thuringiensis*	Resistencia al escarabajo de la patata
Arroz	PAT	*Streptomyces hygroscopicus*	Tolerancia al glufosinato
Cantalupo	*S*-adenosilmetionina hidrolasa	*E. coli* bacteriófaga T3	Retraso de la maduración del fruto debido a la disminución de la síntesis de etileno
Achicoria	Barnasa/PAT	*Bacillus amyloliquefaciens*/*Streptomyces hygroscopicus*	Esterilidad de los machos/tolerancia al glufosinato
Calabacín	Proteínas de la cubierta del VMP, el VMAC y el VMS2	VMP, VMAC y VMS2	Resistencia a los virus VMP, VMAC y VMS2
	Proteínas de la cubierta del VMAC y el VMS2	VMAC y VMS2	Resistencia a los virus VMAC y VMS2
Papaya	Proteínas de la cubierta del VMP	VMAP	Resistencia al VMAP
Lino	ALS (csr-1)	*Arabidopsis*	Tolerancia al herbicida sulfonilurea

ACCD, ácido 1-aminociclopropano-1-carboxílico desaminasa; ALS, acetolactato sintasa; cDHDPS, dihidrodipicolinato sintasa; DAM, ADN adenina metilasa; GOX, glifosato oxidorreductasa; PAT, fosfinotricina acetil transferasa; PG, poligalacturonasa; VMAC, virus del mosaico amarillo del calabacín;

VMAP, virus de la mancha anular de la papaya; VMP, virus del mosaico del pepino; VMS2, virus del mosaico de la sandía 2; VYP, virus Y de la patata.

A continuación se describe el desarrollo de la soja Roundup Ready para ilustrar la aplicación de la biotecnología agrícola. Se resumen brevemente los procedimientos de evaluación de la seguridad de la biotecnología de los alimentos con ejemplos referidos a los datos elaborados para la soja Roundup Ready. Después de este análisis general, se ofrece una relación detallada de los abordajes actuales y las cuestiones de la evaluación de las alergias para estos productos, que también se ilustran por los datos desarrollados para la soja Roundup Ready.

Soja Roundup Ready: un caso práctico sobre la evaluación de la seguridad alimentaria

La soja *(Glycine max)* ocupa el quinto lugar en la producción mundial de los principales cultivos después del trigo, el maíz, el arroz y la patata. En EE. UU., la soja representa 5.600 millones de dólares de los ingresos de las granjas [14,17], y alrededor de un tercio de todos los cultivos. El mayor uso en alimentación de la soja es el aceite, mientras que el 96% de la harina de soja se utiliza para alimentación animal. Aproximadamente, el 75% del aceite vegetal de uso alimentario que se utiliza en alimentos como mantecas, margarinas y aceites para ensalada/cocinar procede de la soja. La harina de soja (alimentaria) se utiliza en alimentos como sopas, guisos, bebidas, postres, productos de panadería, cereales y productos cárnicos, y en diluyentes [18]. La soja fue el cultivo transgénico que más se plantó en 2006, lo que representa el 57% de las hectáreas totales sembradas con rasgos transgénicos, seguida por el maíz (25%), el algodón (13%) y la colza (5%) [14]. El rasgo transgénico más frecuente fue la tolerancia a los herbicidas, seguida por la protección frente a los insectos [14].

Desarrollo y beneficios de la soja Roundup Ready

La línea de soja genéticamente modificada GTS 40-3-2 se desarrolló para permitir el uso de glifosato, el ingrediente activo del herbicida de amplio espectro Roundup®, como una opción para controlar la maleza. Esta línea de soja genéticamente modificada contiene una forma tolerante al glifosato de la enzima 5-enolpiruvil shikimato-3-fosfato sintetasa (EPSPS) vegetal aislada de la bacteria común del suelo, *Agrobacterium tumefaciens* cepa CP4 (CP4 EPSPS). La enzima EPSPS es parte de la ruta del shikimato que participa en la producción de aminoácidos aromáticos y otros compuestos aromáticos de las plantas [19]. Cuando las plantas convencionales se tratan con glifosato, no pueden producir los aminoácidos aromáticos necesarios para sobrevivir. La GTS 40-3-2 se desarrolló mediante la introducción de la secuencia de codificación CP4 EPSPS en la variedad de soja A5403, una variedad de soja comercial de Asgrow Seed Company, mediante transformación por aceleración de partículas (biolística). A5403 es un cultivo del grupo de madurez V que combina consistentemente un potencial de alto rendimiento con la resistencia a las razas 3 y 4 del nematodo del quiste de la soja (NQS). También posee una buena capacidad de soporte, excelente salida de los plantones y tolerancia a muchas enfermedades de las hojas y los tallos.

El control de malezas en la soja representa un gasto económico importante y un gran trabajo para los agricultores. Puesto que la soja es una planta

dicotiledónea, las malezas gramíneas se controlan con una clase de herbicidas y las malezas dicotiledóneas (hoja ancha) se controlan con una segunda clase de herbicidas. La soja también es una planta de hoja ancha, por lo que su fisiología y sus características bioquímicas son similares a las de las malezas de hoja ancha. Por lo tanto, en la soja convencional, es técnicamente difícil controlar tanto las malezas gramíneas como de hoja ancha sin dañar las plantas de soja [17].

El glifosato se utiliza como un herbicida no selectivo, de aplicación foliar, y es eficaz contra la mayoría de las malezas gramíneas y de hoja ancha. El glifosato no tiene actividad preemergente o residual en el suelo [19]. Además, no es propenso a la lixiviación, se degrada rápidamente en el suelo y esencialmente no es tóxico para los mamíferos, las aves y los peces [20-22].

La soja Roundup Ready ofrece a los productores una herramienta adicional para mejorar el control de las malezas, que es esencial en el cultivo de la soja, porque las malezas compiten con el cultivo por la luz del sol, el agua y los nutrientes. La falta de control de las malezas en los cultivos hace que disminuya su rendimiento y su calidad. Además, las malezas reducen la eficacia de la cosecha mecánica del cultivo.

La soja Roundup Ready se ha producido comercialmente en EE. UU., Argentina y Canadá desde 1996, y proporciona los siguientes beneficios ambientales y económicos:

- Mejora de la eficacia del control de las malezas en comparación con los programas de herbicidas que se utilizan en la soja convencional, en los que los herbicidas preemergentes específicos que se han usado para la prevención se sustituyen por un herbicida postemergente de amplio espectro que se puede utilizar «según las necesidades» [23]. La introducción de la soja Roundup Ready en EE. UU. hizo que el número de aplicaciones de herbicidas se redujera un 12% desde 1996 a 1999, a pesar de que las hectáreas totales de soja aumentaron un 18% [17]. La disminución de las aplicaciones de herbicidas significa que los agricultores hacen menos viajes al campo para aplicarlos y se traduce en facilidad de la gestión.
- Una disminución de los gastos en herbicidas para el agricultor. Se ha estimado que los productores de soja de EE. UU. gastaron 216 millones de dólares menos en 1999 para el control de las malezas (incluida la cuota tecnológica para la soja Roundup Ready) que en 1995, el año antes de que se introdujera la soja Roundup Ready [17].
- Se necesita menos mano de obra, debido a la eliminación del desmalezado manual y de alto costo, y de los primeros rociados posdirigidos, que requieren un equipo especial.
- Alta compatibilidad con la gestión integrada de plagas y las técnicas de conservación de suelos [24], lo que da lugar a una serie de importantes beneficios ambientales, como la disminución de la erosión del suelo y la mejora de la calidad del agua [25-27], la mejora de la estructura del suelo con más materia orgánica [28,29], la mejora del hábitat de la fauna salvaje y una mejor captación de carbono [30,31], y la reducción de las emisiones de

CO_2 [28,32].

Evaluación de la seguridad de la soja Roundup Ready

Principios de la evaluación de la seguridad

En 1996, un informe conjunto de una consulta de expertos patrocinada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) llegó a la conclusión de que «la biotecnología ofrece nuevas y potentes herramientas para la investigación y para acelerar el desarrollo de nuevos y mejores alimentos» [33]. La consulta de expertos de la FAO y la OMS también llegó a la conclusión de que es de vital importancia desarrollar y aplicar estrategias y criterios de evaluación apropiados de la seguridad de la biotecnología alimentaria para garantizar la seguridad a largo plazo y la salubridad de los alimentos.

Siguiendo estos criterios, los alimentos derivados de la biotecnología se han evaluado exhaustivamente para garantizar que son tan seguros y nutritivos como los alimentos tradicionales. Todos los alimentos, independientemente de si derivan de cultivos transgénicos o de plantas obtenidas tradicionalmente, deben cumplir los mismos rigurosos estándares de seguridad alimentaria. Numerosas organizaciones nacionales e internacionales han considerado la seguridad de los alimentos derivados de los cultivos transgénicos y han llegado a la conclusión de que las cuestiones relativas a la seguridad alimentaria son, básicamente, de la misma naturaleza en los alimentos derivados de los cultivos transgénicos y en los alimentos obtenidos mediante otros métodos, como el cultivo tradicional.

Este concepto de la comparación de la seguridad de los alimentos de cultivos transgénicos con la de los alimentos con antecedentes establecidos de uso seguro se conoce como «equivalencia sustancial» [34,35]. El proceso de equivalencia sustancial implica comparar las características (como las concentraciones de los principales nutrientes y de otros componentes) de los alimentos derivados de los cultivos transgénicos con las de los alimentos derivados del cultivo convencional. Cuando se demuestra que un alimento es sustancialmente equivalente a un alimento con antecedentes de uso seguro, «se considera que el alimento es tan seguro como su homólogo convencional» [33]. Una consulta con expertos de la FAO y la OMS realizada en 1995 concluyó que «este enfoque proporciona una garantía igual o mayor de la seguridad de los alimentos procedentes de organismos modificados genéticamente en comparación con los alimentos o componentes alimentarios obtenidos por métodos convencionales» [33]. Como una cuestión práctica, esta evaluación agrupa un análisis de las proteínas introducidas y tiene en cuenta los efectos inesperados causados por la propia proteína o por los efectos pleótropos creados por la inserción de genes, como se evaluó a nivel

de fenotipo: los parámetros agronómicos y de composición del cultivo transgénico en comparación con sus homólogos tradicionales [36].

Seguridad de la proteína CP4 5-enolpiruvil shikimato-3-fosfato sintetasa

Por lo general, cuando se elige un gen para la transformación en un cultivo, la proteína codificada ha sido perfectamente descrita (mecanismo de acción, herencia evolutiva, propiedades fisicoquímicas, etc.). Esta información se ha evaluado exhaustivamente durante el desarrollo de los cultivos transgénicos, como la patata NewLeaf™ [37], la soja RoundupReady™ [38] y el maíz YieldGard™ [39]. Una consideración importante de la seguridad de la proteína es si puede establecerse o no que la proteína se ha utilizado o consumido previamente (¿existen antecedentes de uso seguro?).

La proteína CP4 EPSPS sintetasa producida en la soja Roundup Ready es funcionalmente similar a una familia diversa de proteínas EPSPS que generalmente están presentes en los alimentos y los piensos de origen vegetal y microbiano [40]. Estas proteínas son necesarias para la producción de aminoácidos aromáticos en las plantas y los microbios. La enzimología y la función conocida de las proteínas EPSPS en general, y de la CP4 EPSPS en particular, indican que esta clase de enzimas desempeña una función bioquímica bien descrita y conocida en las plantas. Desde la perspectiva de la seguridad, esta caracterización indica que los efectos metabólicos debidos a la expresión del gen de CP4 EPSPS se limitan a conferir solo el rasgo Roundup Ready. Parte de esta evaluación comprende la relación estructural conocida entre la CP4 EPSPS y otras proteínas EPSPS que se encuentran en los alimentos, como se demostró comparando las secuencias de aminoácidos con identidad conservada de los residuos del sitio activo y la estructura tridimensional conservada esperada basándose en la similitud de la secuencia de aminoácidos. Con respecto a la secuencia de aminoácidos, existe una considerable divergencia entre las EPSPS conocidas. Por ejemplo, la secuencia de aminoácidos de la CP4 EPSPS es un 41% idéntica en el nivel de aminoácidos con la EPSPS del *Bacillus subtilis*, mientras que la EPSPS de la soja es un 30% idéntica a la EPSPS del *Bacillus subtilis*. Por lo tanto, la divergencia entre la secuencia de aminoácidos de la CP4 EPSPS y las secuencias de las EPSPS de los alimentos típicos está en el mismo orden que la divergencia entre las EPSPS de los propios alimentos [38].

La enzimología detallada [38] y las evaluaciones consecuentes de la composición bioquímica [41,42] confirman y demuestran que la CP4 EPSPS, como se expresa en la línea 40-3-2, tiene los efectos metabólicos previstos y esperados sobre la soja: la producción de aminoácidos aromáticos a través de la ruta de la biosíntesis del ácido shikímico.

Otro aspecto que se utiliza para evaluar los posibles efectos tóxicos de las proteínas introducidas en las plantas es la comparación de la secuencia de aminoácidos de la proteína con las proteínas tóxicas conocidas. Las proteínas homólogas derivadas de un antepasado común tienen secuencias de

aminoácidos similares, son estructuralmente parecidas y suelen compartir una función común. Por lo tanto, no es deseable introducir ADN que codifica una proteína homóloga a una proteína tóxica para los animales y los seres humanos. La homología se determina comparando el grado de similitud de los aminoácidos entre las proteínas utilizando criterios publicados [43]. La proteína CP4 EPSPS no mostró similitudes significativas de la secuencia de aminoácidos cuando se comparó con las toxinas de proteínas conocidas.

La ausencia de toxicidad de la proteína se confirmó evaluando la toxicidad oral aguda en ratones o ratas [44]. Generalmente, este estudio es un programa de 2 semanas en el que se alimenta a los animales con la proteína pura con dosis que deberían ser 100-1.000 veces superiores a la mayor exposición prevista a través del consumo del producto alimentario completo que contiene esa proteína. En la tabla 5.2 se resumen los datos de varios estudios de la toxicidad oral aguda. Aunque estos estudios se diseñaron para obtener la DL_{50}, no se ha conseguido la dosis letal de estas proteínas [40,44-47]. Para la CP4 EPSPS no hubo efectos adversos relacionados con el tratamiento en ratones administrando la proteína CP4 EPSPS por sonda oral, en dosis de hasta 572 mg/kg, la dosis más alta probada. Esta dosis representa un margen de seguridad significativo (aproximadamente 1.300 veces) en relación con el mayor consumo humano potencial de CP4 EPSPS, y se supone que la proteína se expresa en múltiples cultivos, además de la soja [40].

Tabla 5.2

Resumen de los datos de los estudios DL_{50} de la toxicidad oral aguda estandarizados en ratones. El nivel de efectos no observados (NOEL) fue la dosis más alta comprobada para cada proteína.

Proteína	Cultivo	NOEL[a] (mg/kg)
Cry1Ac	Algodón, tomate	4.200
Cry1Ab	Maíz	4.000
Cry2Aa	Algodón	3.000
Cry2Ab	Maíz, algodón	3.700
Cry3A	Patata	5.200
Cry3Bb1	Maíz	3.780
CP4 EPSPS	Soja, algodón, colza, remolacha azucarera	572
NPTII	Algodón, patata, tomate	5.000
GUS	Soja, remolacha azucarera	100
GOX	Colza, algodón, maíz, remolacha azucarera	100

Al contabilizar la concentración de estas proteínas en los cultivos en los que se encuentran (v. tabla 5.1), estas dosis representan entre 10^4 y 10^6 veces las concentraciones que típicamente se consumen en los alimentos.

Cry1Ac, Cry1Ab, Cry2Aa, Cry2Ab, Cry3A y Cry3Bb1 son proteínas «cristalinas» de *Bacillus thuringiensis.*

CP4 EPSPS, 5-enolpiruvil shikimato-3-fosfato sintetasa cepa CP4; GOX, glifosato oxidorreductasa; GUS, b-glucuronidasa; NPTII, neomicina fosfotransferasa II.

[a] Nivel de efectos no observados.

Evaluación del fenotipo (equivalencia sustancial)

Los análisis de la composición son un componente crítico del proceso de

evaluación de la seguridad que se integra con la evaluación del rasgo (p. ej., CP4 EPSPS sintetasa) descrito anteriormente. Cada uno de los parámetros medidos proporciona una evaluación del resultado acumulativo de numerosas rutas bioquímicas y, por lo tanto, proporciona una evaluación de una amplia gama de rutas metabólicas. Las comparaciones de los diversos nutrientes y antinutrientes se hacen con un homólogo tradicional estrechamente relacionado y con el rango publicado establecido para el componente específico dentro de ese cultivo para comparar los niveles observados de la variación natural de ese componente en las variedades vegetales actuales. La composición de la soja Roundup Ready se ha descrito exhaustivamente y los resultados de estos estudios se han publicado [41,42]. Se han realizado más de 1.400 análisis individuales que han establecido que la composición de la soja Roundup Ready es sustancialmente equivalente a la variedad de soja no transgénica parental y otras variedades de soja comerciales. En la tabla 5.3 se resume la composición de la soja Roundup Ready y de las sojas tradicionales, que comprende:

- *Análisis inmediato:* proteína, grasa, fibra, cenizas, hidratos de carbono y humedad.
- *Antinutrientes:* inhibidores de la tripsina, lectinas, fitoestrógenos (genisteína y daidzeína), estaquiosa, rafinosa y fitatos.
- *Perfil de ácidos grasos:* porcentaje de ácidos grasos individuales.
- *Composición de aminoácidos:* niveles de aminoácidos individuales.

Tabla 5.3

Resumen de los rangos históricos y bibliográficos para la composición nutricional de la soja Roundup Ready.

Componente	Rango histórico de la soja Roundup Ready[a]	Rango bibliográfico de la soja[b]
Inmediatos (% ps)		
Humedad (% ph)	5,32-8,85	5,3-11 [48-50]
Proteína	37-45	36,9-46,4 [49]
Grasa	13,27-23,31	13,2-22,5 [49,51]
Cenizas	4,45-5,87	4,29-5,88 [48]
Hidratos de carbono	27,6-40,74	29,3-41,3 [48]
Fibra (% ps)		
Fibra detergente ácida	9,76-12,46	No disponible
Fibra detergente neutra	11,02-11,81	No disponible
Fibra bruta	5,45-9,82	5,74-8,1 [48,52]
Aminoácidos (g/100 g ps)		
Alanina	1,48-1,88	1,49-1,87 [53,54]
Arginina	2,2-3,57	2,45-3,49 [53,54]
Ácido aspártico	3,85-5,25	3,87-4,98 [53,54]
Cistina	0,54-0,69	0,5-0,66 [48,52]
Ácido glutámico	6-8,34	6,1-8,72 [53,54]
Glicina	1,48-1,9	1,6-2,02 [48,53,54]
Histidina	0,91-1,18	0,89-1,16 [1,53,54]
Isoleucina	1,51-1,95	1,46-2,12 [53,54]
Leucina	2,6-3,37	2,71-3,37 [53,54]
Lisina	2,3-2,88	2,35-2,86 [53,54]
Metionina	0,5-0,62	0,49-0,66 [53,54]
Fenilalanina	1,64-2,2	1,7-2,19 [48,53,54]
Prolina	1,76-2,3	1,88-2,61 [53,54]
Serina	1,8-2,6	1,81-2,32 [53,54]
Treonina	1,39-1,74	1,33-1,79 [53,54]
Triptófano	0,42-0,64	0,48-0,63 [48,52]
Tirosina	1,23-1,58	1,12-1,62 [53,54]

Valina	1,58-2,02	1,52-2,24 [53,54]
Ácidos grasos (% de AG totales)[c]		
12:0 Ácido láurico	0,01% ph a 0,4	No disponible
14:0 Ácido mirístico	0,01 ph a 0,17	No disponible
16:0 Ácido palmítico	10,63-12,75	7-12 [55], 9,63-13,09 [56]
16:1 Ácido palmitoleico	0,11-0,17	No disponible
17:0 Ácido heptadecanoico	0,1-0,17	0,11-0,14 [48]
17:1 Ácido heptadecenoico	0,01% ps	No disponible
18:0 Ácido esteárico	4,01-5,93	2-5,5 [55], 2,69-4,4 [56]
18:1 Ácido oleico	15,56-32,52	20-50 [55], 19,63-36,58 [56]
18:2 Ácido linoleico	42,41-54,48	35-60 [55], 42,61-58,16 [56]
18:3 Ácido linolénico	4,99-10,37	2-13 [55], 5,66-8,58 [56]
20:0 Ácido araquidónico	0,3-0,51	0,31-0,43 [48]
20:1 Ácido eicosanoico	0,14-0,28	0,14-0,26 [48]
22:0 Ácido benzoico	0,49-0,62	0,46-0,59 [48]
Isoflavonas (totales como agliconas)		
Daidzeína (mg/g ps)	90,5-1.260	161-1.190 [48,52]
Genisteína (mg/g ps)	106-1.243	230-1.380 [48,52]
Gliciteína (mg/g ps)	10,8-184	No disponible
Varios		
Vitamina E mg/100 g ps	1,85-4,26	1,95 [57]
Inhibidor de la tripsina (UIT/mg ps)	35,5-59,5	26,4-93,2 [58]
Lectina (UH/mg ph)	0,5-1,6	0,8-2,4 [48]

[a] Rango de valores de episodios de la soja Roundup Ready: 40-3-2 [41,42].

[b] Valores de control comerciales/no transgénicos: [1](40); [2](47); [3](48); [4](49); [5](50); [6](51); [7](41); [8](52); [9](53); [10](54): unidades en mg/100 g de porción comestible; [11](55).

[c] «0,01% ph» está por debajo del límite inferior de cuantificación.

Además de demostrar que la composición es sustancialmente equivalente, es necesaria una mayor evaluación agronómica de los cultivos transgénicos para establecer que el rasgo introducido no produce efectos biológicos inesperados. Aunque las evaluaciones de la composición proporcionan garantías sólidas de que no se han producido efectos metabólicos, nutricionales o antinutricionales adversos, una medida adicional y muy sensible consiste en comparar una amplia variedad de características biológicas a nivel de toda la planta. La pregunta básica es: ¿el cultivo transgénico entra dentro de la definición usual de ese cultivo? Por ejemplo, ¿la soja Roundup Ready sigue teniendo las cualidades de la planta que se esperan en las sojas tradicionales? Las características agronómicas y el rendimiento son muy sensibles a las perturbaciones adversas del metabolismo y la pleotropía genética.

Salubridad (nutrición) de la soja Roundup Ready

Los estudios nutricionales de los animales de granja han confirmado aún más la equivalencia sustancial y la seguridad de la biotecnología agrícola. Actualmente hay muchas opciones para los estudios en animales, y su elección depende del cultivo que se esté diseñando y de su uso previsto. En más de 65 estudios en animales de granja realizados hasta la fecha, los factores evaluados comprendieron el consumo de alimentos, el peso corporal, el rendimiento de la canal, la conversión alimentaria, la producción de leche, la composición de la leche, la digestibilidad y la composición nutricional de los alimentos derivados de esos animales [57].

Se ha realizado una serie de estudios de alimentación en animales utilizando dietas que incorporan la soja Roundup Ready cruda o procesada.

Entre estos estudios se realizaron dos estudios independientes de 4 semanas en ratas (uno con harina de soja sin procesar y otro con harina de soja procesada), un estudio de 4 semanas en vacas lecheras, un estudio de 6 semanas en pollos, un estudio de 10 semanas en bagres y un estudio de 5 días en codornices. Los animales se alimentaron con soja cruda, harina de soja sin procesar o harina de soja procesada (descascarillada, desgrasada, tostada). Los grupos de control de estos estudios se alimentaron con una línea de soja parental no modificada a partir de la cual se derivaron los dos eventos. Los resultados de todos los grupos se compararon mediante métodos estadísticos convencionales para detectar diferencias de los parámetros medidos entre los grupos.

El crecimiento y la eficacia alimentaria fueron similares con todas las muestras de soja probadas en las ratas, los pollos, los bagres y las codornices [58]. La producción de leche, la composición y los parámetros de fermentación del rumen de las vacas lecheras también fueron comparables en todos los grupos [58]. Los resultados para otros parámetros medidos en cada estudio de alimentación también fueron similares en todos los grupos. Cuando se compararon con la población estadounidense general, los niveles del consumo de soja (en mg/kg de peso corporal) en estos estudios de alimentación en animales eran 100 veces o más superiores al consumo humano diario promedio de alimentos derivados de la soja en EE. UU. Todos estos estudios confirman la seguridad de los alimentos y los piensos, y la equivalencia nutricional de las dietas con soja Roundup Ready.

Estrategia de evaluación general para la alergia alimentaria

El mercado de consumo refleja un gran interés y preocupación por las reacciones adversas a ciertos alimentos y aditivos alimentarios. En una encuesta entre los consumidores, el 30% de las personas entrevistadas informaron de que ellas o algún miembro de su familia tenían una alergia a un producto alimentario [59]. En esta encuesta también se descubrió que el 22% evitaban determinados alimentos por la mera posibilidad de que pudieran contener un alérgeno. En realidad, las reacciones alérgicas alimentarias afectan solo a alrededor del 6% de los niños y al 4% de los adultos [60-62]. Las alergias alimentarias más frecuentes que se sabe que afectan a los niños son las reacciones mediadas por IgE a la leche de vaca, los huevos, los cacahuetes, la soja, el trigo, el pescado y los frutos secos. Aproximadamente, el 80% de todas las alergias alimentarias de los niños se deben a los cacahuetes, la leche o los huevos. Aunque la mayoría de las alergias alimentarias de la infancia desaparecen con el tiempo, las alergias a los cacahuetes, los frutos secos y el pescado rara vez se resuelven en la edad adulta. En los adultos, las alergias alimentarias más frecuentes son a los cacahuetes, las nueces, el pescado y el marisco. La incidencia de reacciones mediadas por IgE a cultivos de alimentos específicos es cada vez mayor, sobre todo en los países desarrollados, probablemente debido al aumento de los niveles de consumo de proteínas. Generalmente, las reacciones alérgicas son provocadas por un subconjunto definido de proteínas que se encuentra en abundancia en los alimentos.

La identificación y la purificación de los alérgenos han sido esenciales para los estudios estructurales e inmunológicos necesarios para entender cómo estas moléculas estimulan la formación de anticuerpos IgE [63]. En los últimos años se han identificado varios alérgenos que estimulan la producción de IgE y causan enfermedades mediadas por IgE en las personas. Ahora existe información sobre la identificación y la purificación de los alérgenos de una amplia variedad de fuentes, como los alimentos, los pólenes, los ácaros del polvo, la caspa de los animales, los insectos y los hongos [63]. Sin embargo, a pesar de que los conocimientos de la estructura y las secuencias de aminoácidos de los alérgenos identificados han aumentado, todavía no se han determinado del todo las características específicas que se asocian a la formación de anticuerpos IgE [63].

Puesto que actualmente no pueden identificarse con precisión los posibles alérgenos basándose en una sola característica, la estrategia de las pruebas de la evaluación de las alergias, según las propuestas originales de la Food and Drug Administration (FDA) [64] que fueron modificadas posteriormente por los comités científicos de la FAO y la OMS [65,66], plantea que se evalúen todas las proteínas introducidas en los cultivos por si tienen características

estructurales y bioquímicas similares a las de los alérgenos conocidos. Como el método principal de tratamiento de la enfermedad en las personas con alergias alimentarias es la evitación, un principio básico de estas estrategias recomendadas es determinar experimentalmente si las proteínas candidatas para la modificación genética en los alimentos representan alérgenos alimentarios conocidos actualmente. La prevención de la exposición no deseada a los alérgenos alimentarios se aborda mediante un etiquetado correcto de los ingredientes de los alimentos (en EE. UU., el etiquetado se considera una herramienta fundamental de la política de protección alimentaria).

El actual proceso de evaluación de las alergias está diseñado para identificar los riesgos potenciales asociados a la proteína introducida, así como los riesgos alérgenos generales relacionados con el cultivo de alimentos transformados. El actual proceso de evaluación de las alergias sigue las recomendaciones hechas por el Codex (http://www.codexalimentarius.net/web/index_en.jsp). El Codex es un organismo intergubernamental que representa a 168 estados miembros, responsable de proteger la salud de los consumidores y de facilitar el comercio mediante el establecimiento de normas internacionales de seguridad. Las recomendaciones del Codex para la evaluación de las alergias comprenden la evaluación de las proteínas introducidas con respecto al origen (de una fuente alérgena conocida o no), la homología de secuencia con alérgenos conocidos, la estabilidad en los estudios de digestión *in vitro* y, cuando es adecuado, la capacidad de unión a la IgE en pruebas clínicas *in vitro* e *in vivo.*

Análisis del origen de los genes introducidos

El origen de los genes introducidos es la primera variable que debe considerarse en el proceso de evaluación de las alergias. Si un gen que se transfiere a un cultivo alimentario se ha obtenido de una fuente que se sabe que es alérgena, el proceso de evaluación debe contener pruebas de diagnóstico *in vitro* para determinar si la proteína diana se une a la IgE de los pacientes alérgicos a la fuente de la proteína. Además, pueden ser necesarias las pruebas de diagnóstico *in vivo,* como las pruebas intraepidérmicas (también conocidas como *prick test*) y la provocación alimentaria oral doble ciega, controlada con placebo (PAODCCP), si la proteína se va a introducir en un cultivo de productos básicos. La FDA reconoce esta necesidad y es consciente de que pueden evitarse este tipo de riesgos para los consumidores [64]. Además de las pruebas para determinar la alergenicidad potencial, el uso de etiquetas que indiquen claramente la presencia de ingredientes que pueden causar efectos nocivos, como alergias, ofrece a los consumidores la oportunidad de evitar estos alimentos o ingredientes alimentarios. Por ejemplo, para ayudar a las personas que tienen celiaquía, la FDA ha determinado que en los productos con gluten debe identificarse su origen, es

decir, trigo integral frente a gluten de maíz (estos pacientes no pueden consumir gluten de trigo de forma segura, a diferencia del gluten de maíz). En el caso de la alergia alimentaria, el etiquetado preventivo ya se está realizando en algunos aperitivos que normalmente no contienen cacahuetes, pero que pueden entrar en contacto con los cacahuetes durante la preparación. Este tipo de etiquetado protege a las personas con alergia a los cacahuetes y ayuda a prevenir la exposición accidental y no deseada. La FDA también ha declarado que, si los alérgenos conocidos se manipulan genéticamente en los cultivos de alimentos, en las etiquetas de los alimentos resultantes debe constar el origen de los genes introducidos [64,67]. Además, las proteínas derivadas de fuentes alérgenas conocidas deben tratarse como alérgenos hasta que se demuestre lo contrario. A continuación se describe la metodología para evaluar si la proteína transferida es alérgena.

Se pueden utilizar diferentes métodos para evaluar el potencial alérgeno de una proteína que se origina a partir de una fuente no alérgena. Como se describe más adelante, se puede realizar una búsqueda de la homología de la secuencia de aminoácidos de la proteína introducida con todos los alérgenos conocidos. Además, las propiedades fisicoquímicas de la proteína introducida pueden compararse con las propiedades bioquímicas de los alérgenos alimentarios conocidos. A partir del análisis bioquímico de un número limitado de alérgenos, pueden identificarse ciertas características compartidas por la mayoría, pero no necesariamente por todos. Por ejemplo, los alérgenos alimentarios son, por lo general, relativamente abundantes en el origen del alimento, tienen epítopos de unión a la IgE lineales, múltiples, y son resistentes a la desnaturalización y la digestión [68]. Se ha supuesto que estas características son importantes para la alergenicidad de una proteína por varias razones. La observación de que la mayoría de los alérgenos alimentarios son relativamente abundantes en el origen del alimento se explica por la idea de que es más probable que el sistema inmunitario encuentre estas proteínas que las que están presentes en un porcentaje pequeño de la proteína total ingerida. Se cree que la resistencia a la desnaturalización y la digestión de un alérgeno es una característica importante, porque cuanto más tiempo permanece intacta una parte importante de la proteína, más probabilidad hay de que desencadene una respuesta inmunitaria. Finalmente, la mayoría de los alérgenos alimentarios tienen epítopos de unión lineales múltiples, de modo que, incluso cuando están parcialmente digeridos o desnaturalizados, todavía son capaces de interactuar con la IgE y causar una reacción alérgica [69].

Comparación de la secuencia de aminoácidos con alérgenos conocidos

Se ha realizado una detección sistemática de las proteínas introducidas en todas las plantas genéticamente modificadas que se comercializan en EE. UU., comparando su secuencia de aminoácidos con las de los alérgenos conocidos

y las gliadinas, como una de las muchas pruebas realizadas para evaluar la seguridad del producto [4,70]. La finalidad de los análisis bioinformáticos es describir la relación biológica y taxonómica de una secuencia de consulta con otras proteínas funcionalmente relacionadas. En el contexto de la alergia, el objetivo es identificar el grado de similitud de los aminoácidos y la relación estructural entre una proteína de interés y las secuencias de los alérgenos conocidos, con el fin de determinar si la proteína de la consulta es similar a los alérgenos conocidos o tiene el potencial de reacción cruzada con la IgE dirigida contra alérgenos conocidos. Puesto que los genes candidatos para la transferencia en los cultivos de productos básicos podrían tener diversos orígenes, la mayoría de las bases de datos de alérgenos contienen todos los alérgenos conocidos, entre ellos los aeroalérgenos, los alérgenos de los alimentos y las proteínas relacionadas con la celiaquía. Por ejemplo, la base de datos de alérgenos FARRP (www.allergenonline.com) contiene todas las secuencias de los alérgenos conocidos y las proteínas gliadina y glutenina. Un comité internacional de expertos reunió y evaluó las secuencias de las proteínas de la base de datos de alérgenos FARRP buscando pruebas de alergenicidad, lo que convierte a esta base de datos disponible para el público en una de las más verificadas. Un alto porcentaje de coincidencia entre una secuencia de consulta y una secuencia de la base de datos de alérgenos indica que la secuencia de consulta podría reaccionar de forma cruzada con la IgE dirigida contra ese alérgeno. Esto se debe a que las proteínas homólogas comparten estructuras secundarias y pliegues tridimensionales comunes [71], y son más propensas a compartir epítopos conformacionales y lineales de reacción cruzada alérgenos que las proteínas no relacionadas; sin embargo, el grado de similitud entre los homólogos varía mucho y los alérgenos homólogos no siempre comparten epítopos [72]. Para distinguir entre las muchas coincidencias, pueden utilizarse criterios para juzgar los resultados clasificados producidos por programas como el FASTA. Por ejemplo, el Codex Alimentarius (http://www.codexalimentarius.net/web/index_en.jsp) recomienda un porcentaje de la puntuación de la identidad de al menos el 35% de residuos de aminoácidos coincidentes de al menos 80 residuos como el criterio de identidad más bajo para las proteínas derivadas de la biotecnología que podría indicar reactividad cruzada de la IgE con un alérgeno conocido. Sin embargo, Aalberse [73] ha observado que es improbable que las proteínas que comparten una identidad de menos del 50% de toda la longitud de su secuencia tengan reacción cruzada, y es posible que la reactividad cruzada inmunológica no se produzca a no ser que las proteínas compartan al menos un 70% de identidad. Un trabajo publicado recientemente ha dado lugar a la armonización de los métodos que se utilizan para las búsquedas bioinformáticas y a una mejor comprensión de los datos generados [74,75] a partir de estos estudios.

Otro abordaje de la bioinformática puede consistir en la búsqueda de una coincidencia de la identidad del 100% a lo largo de secuencias cortas contenidas en la secuencia de consulta cuando se comparan con las

secuencias de una base de datos. Se pretende que estas regiones de homología de secuencias de aminoácidos cortas representen la secuencia más pequeña que podría actuar como un epítopo de unión a la IgE [76]. Si no se encuentra ninguna coincidencia exacta entre un alérgeno conocido y una secuencia transgénica usando esta estrategia, podría representar el enfoque más conservador para predecir la posibilidad de que un fragmento de péptido actúe como un alérgeno. Para este tipo de algoritmo de búsqueda es fundamental la selección de la longitud de la secuencia de solapamiento (es decir, la ventana deslizante). Cuando la longitud de esta ventana para buscar la superposición de los aminoácidos se acorta, aumenta la posibilidad de coincidencias falsas positivas, aleatorias. Aunque se han recomendado diferentes longitudes de la ventana, se ha demostrado que una longitud de ocho aminoácidos es informativa sin que se obtenga una mayoría de coincidencias basadas en el azar [74,77,78].

Existen límites claros de la utilidad de realizar búsquedas de secuencias basadas en epítopos potenciales, y una limitación importante es la falta de una base de datos completa de epítopos secuenciales de unión a la IgE confirmados. El desarrollo de este tipo de base de datos representa una tarea difícil debido al hecho de que en la literatura científica no se han descrito los epítopos de los linfocitos T y B de muchos alérgenos que se unen a la IgE en el suero del paciente y se sabe que causan síntomas clínicos de alergia [76]. En este momento, no hay ninguna base de datos de secuencias de epítopos que pueda describir completamente los epítopos para todos los alérgenos de las proteínas conocidas. Esto hace poco prácticas las evaluaciones de las secuencias de proteínas de los alimentos transgénicos con una base de datos de epítopos en este momento, y no se recomienda como una estrategia para evaluar la seguridad [74]. Por lo tanto, es necesario investigar más sobre la identidad de los epítopos y la longitud de la secuencia con el fin de crear estrategias de búsqueda de aminoácidos cortas informativas más allá de la estrategia de coincidencia de identidades teórica actualmente disponible [74]. Por otra parte, también hay que tener en cuenta que muchos epítopos de unión a la IgE tienen una naturaleza conformacional [76], no solo una cadena de secuencias de aminoácidos primaria. El análisis de los epítopos conformacionales de la IgE es difícil e implica métodos como la mutagenia de sitio dirigido (o mutagenia dirigida) de toda la longitud del alérgeno, que imita los sitios de unión de la IgE conformacionales a péptidos presentados en fagos cortos, o incluso el análisis estructural de los complejos inmunitarios del alérgeno [79,80].

También hay que reconocer que se requieren dos epítopos de unión a la IgE en la misma molécula de los receptores de IgE para que se produzca reacción cruzada con los receptores de IgE en los mastocitos y se inicie una señal intracelular. Si se estimula un número suficiente de receptores, se produce desgranulación de los mastocitos, que liberan histamina y leucotrienos. Por lo tanto, una coincidencia única en este análisis puede tener o no importancia clínica, y debe evaluarse en un segundo nivel de estudios, como los estudios

de la IgE *in vitro* e *in vivo* que se analizan más adelante.

Estabilidad de las proteínas

Una de las propiedades biofísicas que comparten muchos alérgenos alimentarios (pero no todos) es la resistencia a la degradación. La idea de que este aspecto biofísico de algunas proteínas de los alimentos puede utilizarse para predecir la alergenicidad potencial se basa en la premisa de que, cuanto más tiempo permanecen intactas las porciones significativas de la proteína, más probabilidades hay de que se desencadene una respuesta inmunitaria. También parece haber una relación entre la estabilidad de la proteína y el potencial alérgeno [81], pero esta relación no es absoluta [82]. Esta propiedad no es una característica predominante de los aeroalérgenos, principalmente porque su ruta de sensibilización es a través de las vías respiratorias, en las que no se esperaría encontrar las duras condiciones del aparato digestivo.

Al principio, los investigadores [83,84] comprobaron la relación entre la estabilidad de las proteínas y la alergenicidad mediante la alteración de las estructuras secundarias y terciarias de los principales alérgenos de la leche y el trigo, y demostraron que los alérgenos eran sorprendentemente sensibles a la digestión con pepsina y perdían su capacidad para provocar reacciones alérgicas. Otro alérgeno alimentario, el alérgeno del cacahuete, Ara h 2, se estabiliza por enlaces disulfuro que, cuando están intactos, protegen una parte de la proteína de la degradación. El análisis de la secuencia de aminoácidos de los fragmentos de la proteína resistentes indicó que contenían la mayoría de los epítopos de unión a la IgE inmunodominantes. Estos resultados proporcionan una relación entre la estructura del alérgeno y las porciones más alérgenas de la proteína [85,86].

Los modelos de la digestión se utilizan con frecuencia para evaluar la estabilidad de las proteínas de la dieta [87-89]. Se adaptó un modelo de digestión usando líquido gástrico simulado (LGS) para evaluar el potencial alérgeno de las proteínas de la dieta [81]. En este modelo, la estabilidad a la digestión por pepsina se ha utilizado como un criterio para diferenciar los alérgenos alimentarios de las proteínas dietéticas seguras, no alérgenas. Aunque estos modelos de digestibilidad son representativos de la digestión humana, no están diseñados para predecir el $t_{1/2}$ de las proteínas *in vivo*, a pesar de que algunos investigadores han intentado medir la semivida de la proteína en este estudio cualitativo *in vitro* [90]. Thomas et al. [91] evaluaron los cambios de la concentración de enzimas, el pH, la pureza de la proteína y el método de detección en este estudio LGS y propusieron un proceso estandarizado para que los resultados de laboratorios diferentes puedan compararse directamente.

Además del estudio LGS, también se ha utilizado el líquido intestinal simulado (LIS) en estudios *in vitro* para evaluar la digestibilidad de los componentes de los alimentos [92]. El LIS es un modelo de digestión *in vitro* en el que las proteínas se someten a digestión a pH neutro por una mezcla de

enzimas que se conocen colectivamente como pancreatina. Sin embargo, la relación entre la alergenicidad y la estabilidad de la proteína en el estudio LIS *in vitro* está limitada, porque la proteína no se ha expuesto primero a las condiciones de desnaturalización ácida del estómago, como sería el caso *in vivo* [93]. Por esta razón, se recomienda que los estudios LGS y LIS se realicen de forma secuencial para evaluar completamente la alergenicidad potencial de una proteína.

Inmunoensayos de alergenicidad *in vitro*

Para las proteínas transgénicas de fuentes alérgenas o con homología de secuencia significativa con alérgenos conocidos, se recomienda realizar estudios *in vitro,* como la prueba de radioalergoadsorción (RAST) [94,95], los análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) [96] o los ensayos de inmunotransferencia, para determinar si un alérgeno o proteína que tiene reactividad cruzada con un alérgeno se ha transferido a la planta de destino. En estos ensayos se utilizan fracciones de la IgE del suero de individuos debidamente sensibilizados que son alérgicos a los alimentos de los que se derivó el gen transferido. Los donantes de suero deben cumplir unos criterios clínicamente importantes, como antecedentes convincentes o una respuesta positiva a una PAODCCP [94,97,98]. Un comité de científicos de la FAO y la OMS [66] ha recomendado que, además de utilizar la IgE del suero de personas alérgicas a los alimentos de los que deriva el gen transferido, también se utilice la IgE del suero de pacientes alérgicos a las plantas de la misma familia botánica en estos estudios (detección sistemática del suero específico). Sin embargo, parece que las directrices actuales de evaluación de la alergia del Codex (http://www.codexalimentarius.net/web/index_en.jsp) no apoyan las recomendaciones para la detección sistemática del suero específico, porque su utilidad no se ha demostrado en la práctica [99]. Además, no se ha comprobado de forma rigurosa la utilidad de la detección sistemática del suero en ausencia de similitud estructural suficiente entre la proteína de interés y un alérgeno conocido, como recomiendan Thomas et al. [74] (p. ej., en un grado del 35% sobre 80 o más aminoácidos).

Estudios de alergenicidad *in vivo*

Para las proteínas transgénicas de fuentes alérgenas o con homología de secuencia significativa con alérgenos conocidos, puede ser necesaria una evaluación más completa para determinar si la proteína introducida podría precipitar reacciones mediadas por IgE. Además de los inmunoensayos *in vitro,* pueden ser necesarias las pruebas intraepidérmicas *in vivo* para algunas proteínas. Estas pruebas son un factor predictivo negativo excelente de la alergenicidad, pero el valor predictivo es de solo un 50-60% si el resultado es positivo [100]. La mejor prueba *in vivo* de la alergenicidad es la PAODCCP. Este procedimiento consiste en hacer pruebas a pacientes sensibles y no

sensibles en condiciones clínicas controladas. En los pacientes que se sabe que son alérgicos a las proteínas de la fuente, se hacen pruebas directamente de hipersensibilidad a los alimentos que contienen la proteína codificada por el gen de la fuente alérgena. Las consideraciones éticas para este tipo de evaluación comprenden factores como la probabilidad de provocar un shock anafiláctico a los sujetos de prueba, el valor potencial de los sujetos de prueba, la disponibilidad de medidas de seguridad apropiadas y la aprobación de los comités de revisión institucionales locales. Si los pacientes sensibles tienen una reacción en estas pruebas, los alimentos derivados de los cultivos que contienen la proteína deberán ser etiquetados. Sin embargo, en la práctica, este descubrimiento ha dado lugar a la interrupción del desarrollo de productos para el alérgeno de la castaña que contiene la soja.

Cambios de los alérgenos endógenos (equivalencia sustancial)

En el contexto de la equivalencia sustancial, es importante establecer que la expresión de nuevos genes o de los efectos causados por la inserción de genes en los genomas de las plantas no alteran las concentraciones de alérgenos endógenos (existentes) de los cultivos de alimentos. Es probable que esto sea especialmente cierto para los cultivos que habitualmente son alérgenos, como la soja, el trigo o los frutos secos. Desde la perspectiva del riesgo para la salud humana, generalmente se acuerda que deben evaluarse los cambios sustanciales de la alergenicidad de los alimentos alérgenos que hacen que aumente la incidencia o la gravedad de la alergia alimentaria y que deben considerarse en la evaluación de la seguridad [39]. Hasta la fecha, generalmente se han realizado evaluaciones de los alérgenos endógenos para los cultivos que pertenecen a los ocho grupos de alimentos «habitualmente» alérgenos. Experimentalmente, estas evaluaciones consisten en inmunoensayos de la IgE *in vitro* mediante transferencia Western, ELISA, ELISA de inhibición, o una combinación de estas técnicas. En la bibliografía hay ejemplos en los que se utilizan cada una de estas técnicas diferentes para determinar la capacidad de unión a la IgE de los alimentos transgénicos frente a los no transgénicos y de las proteínas obtenidas mediante biotecnología [101-105]. Todos los estudios realizados hasta la fecha han llegado a la conclusión de que no hay diferencias significativas entre los cultivos de alimentos modificados genéticamente y los tradicionales.

Resumen de la evaluación de la alergia: la soja Roundup Ready

Origen de la CP4 EPSPS: el gen que codifica la CP4 EPSPS se aisló de un bacteria frecuente en el suelo, *Agrobacterium tumefaciens* cepa CP4. *Agrobacterium tumefaciens* no es un alérgeno. Además, esta enzima está presente en todas las plantas, bacterias y hongos. Sin embargo, los animales no sintetizan sus propios aminoácidos aromáticos y, por lo tanto, carecen de esta enzima. Puesto que la ruta biosintética de los aminoácidos aromáticos no está presente en los mamíferos, las aves o las formas de vida acuáticas, el glifosato tiene poca o ninguna toxicidad para estos organismos. Además, la enzima EPSPS está presente normalmente en los alimentos para el consumo humano de origen vegetal y microbiano, lo que indica que la proteína tiene una larga historia de uso seguro.

Análisis bioinformático de la CP4 EPSPS: se realizó una búsqueda de las similitudes de la secuencia de aminoácidos entre la proteína CP4 EPSPS y los alérgenos conocidos, siguiendo los métodos que se han descrito en este capítulo. La búsqueda no reveló homologías significativas de la secuencia de aminoácidos con alérgenos conocidos mediante la alineación FASTA o por la búsqueda de identidad de aminoácidos corta. Además, el análisis de la secuencia de aminoácidos de la enzima CP4 EPSPS insertada no mostró homologías con las toxinas de proteínas de mamíferos conocidas, y no se considera que tenga ningún potencial de toxicidad para los seres humanos.

Digestibilidad *in vitro* de la CP4 EPSPS: se realizó un estudio *in vitro* de digestión con pepsina utilizando EPSPS CP4 producida por *Escherichia coli*, que se había demostrado previamente que era bioquímicamente idéntica a la producida por las plantas. La proteína CP4 EPSPS intacta fue digerida rápidamente y no se detectaron fragmentos estables después de 15 s de la exposición a la enzima. Estos resultados indican que es poco probable que la proteína CP4 EPSPS sea un alérgeno.

Estos datos, si se tienen en cuenta junto con los datos de la caracterización completa de la proteína CP4 EPSPS y un nivel de expresión muy bajo del gen de la CP4 EPSPS (la proteína se acumula hasta menos del 0,05% del total de proteína de la harina de soja), indican que la CP4 EPSPS no es actualmente un alérgeno alimentario conocido y que no es probable que se convierta en un alérgeno alimentario cuando se consume en la soja Roundup Ready.

Tendencias de la ciencia de evaluación de riesgos

Modelos animales para predecir la alergenicidad

El potencial de los modelos animales para imitar el proceso patológico de los seres humanos los convierte en una valiosa herramienta para predecir la alergenicidad potencial de los cultivos mejorados nutricionalmente. La mayoría de los modelos de alergia animales desarrollados hasta la fecha se han diseñado para probar los reactivos para el tratamiento inmunológico de las enfermedades alérgicas y para predecir el potencial alérgeno de las proteínas [106]. Estos dos objetivos dispares, la identificación de regímenes de tratamiento eficaces y la predicción de la alergenicidad potencial en los seres humanos, requieren muchas de las mismas variables que se consideran en el desarrollo de un modelo animal eficaz. Hasta la fecha, los modelos animales de alergia alimentaria desarrollados para probar reactivos inmunoterapéuticos han tenido cierto éxito [107-109]. Por otro lado, los modelos animales desarrollados para predecir la alergenicidad no están tan extendidos [110,111] y todavía no están muy aceptados.

Ha habido un considerable interés en el desarrollo de modelos animales que permitan una evaluación más directa del potencial sensibilizante de nuevas proteínas. El desarrollo de un modelo animal predictivo podría ayudar a manejar la tercera categoría de riesgo para la salud pública que plantea la introducción de proteínas MG en los cultivos de alimentos: que una proteína nueva se convierta en un alérgeno. En este contexto, la atención se ha centrado en la producción de IgE en respuesta a la nueva proteína, y se está desarrollando una amplia variedad de organismos para este propósito, como roedores [112-114], perros [115] y cerdos [116]. Se están probando muchas variables en el desarrollo de los modelos de cada organismo, como la vía de sensibilización, la dosis, el uso de adyuvantes, la edad del organismo, la dieta y la genética. Desafortunadamente, actualmente no existen modelos validados para evaluar el potencial alérgeno de proteínas específicas en sujetos no expuestos previamente. Esto se debe, en parte, a la naturaleza extremadamente compleja de la respuesta inmunitaria a los alimentos y las proteínas, y también al hecho de que la mayoría de los modelos animales de alergia alimentaria se desarrollaron originalmente para comprender los mecanismos de la alergenicidad, en lugar de evaluar el potencial alérgeno de las proteínas nuevas. El desarrollo de un modelo animal que pueda predecir con exactitud la alergenicidad humana sería una valiosa herramienta para evaluar la alergenicidad de los cultivos de alimentos nutricionalmente mejorados. Sin embargo, aunque se están haciendo algunos progresos en modelos seleccionados [117,118], queda mucho trabajo por hacer antes de que

pueda confiarse en que algún modelo proporcione un valor predictivo positivo con respecto a la alergenicidad de las proteínas en los seres humanos.

Mejora de los estudios de digestión con pepsina *in vitro*

Como se ha descrito anteriormente, el estudio de digestión con pepsina puede ser un contribuyente razonable en una evaluación general de la alergia a proteínas específicas. Sin embargo, puede obtenerse información aún más esclarecedora si se conoce la base estructural que subyace a la capacidad de un alérgeno para resistir la digestión por pepsina. Teniendo esto en cuenta, se analizan la especificidad de la secuencia del sustrato de pepsina y el tamaño mínimo del péptido necesario para que se produzcan los síntomas clínicos de la alergia.

La pepsina es una aspártico endopeptidasa que se obtiene de la mucosa gástrica de los vertebrados. Sin embargo, todas las pepsinas de los mamíferos tienen especificidades similares. Escinde preferentemente el enlace peptídico entre cualquier residuo hidrófobo grande (L, M, W o Y) y la mayoría de los demás residuos hidrófobos o neutros excepto P [119]. Para poder escindir el enlace peptídico entre dos residuos hidrófobos, la ranura del sitio activo de la pepsina se une a un segmento de la proteína que contiene el enlace peptídico sésil y cuatro aminoácidos a cada lado del sitio de escisión. Se han realizado varios estudios para evaluar la eficacia de la escisión de la pepsina y el efecto de diversos aminoácidos alrededor del enlace peptídico sésil. Para facilitar el análisis, se han asignado etiquetas de identificación a las posiciones, de forma que los residuos de aminoácido (aa) situados en el lado aminoterminal del enlace sésil se han etiquetado como P_1, P_2, P_3 o P_4, y en el lado carboxilo como P_1', P_2', y así sucesivamente. El enlace entre P_1 y P_1' es el enlace sésil. Los péptidos que se escinden de forma más eficaz tienen residuos aromáticos o hidrófobos tanto en las posiciones P_1 como P_1'. La velocidad de escisión de la pepsina se ralentiza si hay un aminoácido prolina en la posición P_2' o si hay argininas en las posiciones P_2, P_3 o P_4 [120,121].

La resistencia de una proteína a la digestión con pepsina aumenta la posibilidad de que sea absorbida por las células que procesan los antígenos en la superficie de la mucosa del intestino delgado, y podría sensibilizar a los individuos susceptibles que han consumido la proteína, haciendo que se produzca IgE específica de antígeno. Además, existe la posibilidad de que un péptido resistente a la pepsina pueda provocar una respuesta alérgica mediada por IgE en los que ya están sensibilizados. La IgE desempeña una función fundamental durante la inducción de una respuesta alérgica mediante la activación de células efectoras, como los mastocitos tisulares (y, posiblemente, los basófilos sanguíneos), para la liberación de histamina, leucotrienos y proteasas inflamatorias. Esto se consigue cuando dos o más

moléculas de IgE se unen a un fragmento de péptido único, mientras que el anticuerpo se une a los receptores de IgE de alta afinidad (FcεRI) en estas células efectoras. Los estudios de las células de la leucemia basófila en las ratas (LBR) indican que probablemente se requiere el entrecruzamiento de más de 1.000 de los 200.000 o más receptores FcεRI en una sola célula para provocar la desgranulación de esa célula [122]. El entrecruzamiento de los anticuerpos IgE se produce a través de la unión de antígenos multivalentes por moléculas de IgE unidas a la superficie de los mastocitos. Aunque pueden existir varias disposiciones de la unión IgE-antígeno, solo algunas de ellas dan lugar a la señalización productiva y la desgranulación de los mastocitos [123,124]. La unión solo es eficaz si se mantiene el tiempo suficiente (por una interacción de alta afinidad) y si la relación espacial y la rigidez del antígeno son suficientes para el entrecruzamiento e inducir la señalización intracelular. Baird, Holowka et al. utilizaron haptenos con ligandos de diferentes tamaños para determinar el espaciado eficaz para la desgranulación y para estudiar la señalización intracelular. Los resultados demostraron que la oligomerización de las moléculas de FceRIIgE-antígeno era más eficaz para la inducción de la desgranulación. Además, se identificaron las distancias espaciales mínimas utilizando construcciones hapteno-espaciador artificiales que indicaron que, aunque pueden producirse enlaces estrechos entre la IgE y haptenos bivalentes que abarcan 30 Å (angstroms), no se induce la desgranulación de las células de la LBR. Se necesitaron haptenos bivalentes de 50 Å para conseguir una desgranulación modesta, mientras que haptenos similares espaciados con una distancia de entre 80 y 240 Å parecían proporcionar la desgranulación óptima [123,124]. Estos resultados pueden utilizarse para dar una orientación sobre el tamaño de los péptidos que podría ser necesario para causar una reacción alérgica tras una provocación.

Con el fin de evaluar el tamaño mínimo del péptido que podría tener reacciones cruzadas con los receptores de los mastocitos, puede calcularse el espaciado total máximo (longitud), pero hay que plantear varias suposiciones en cuanto al tamaño del epítopo y la conformación del péptido. El primer supuesto se refiere al tamaño de un epítopo de unión a la IgE típico observado en un alérgeno alimentario. Se ha observado que la mayoría de los epítopos que se unen a la IgE de los alérgenos alimentarios tienen un tamaño que varía de 6 a 15 aminoácidos de longitud [76]. Por lo tanto, el tamaño mínimo absoluto de un péptido debería ser de una longitud de 12-30 aminoácidos y debería contener dos epítopos de unión a la IgE. Sin embargo, esto no tiene en cuenta los datos de Kane et al. [125,126], que demuestran que los epítopos de unión a la IgE deben tener al menos 80-240 Å de separación para proporcionar una desgranulación óptima. Suponiendo que los dos epítopos de unión a la IgE están separados por una longitud mínima de 80 Å y que el tamaño del diámetro de un aminoácido como la alanina es 5 Å, el tamaño mínimo de un péptido que se esperaría que provocara los síntomas clínicos de una reacción alérgica sería de 29 aminoácidos de longitud o un

péptido de aproximadamente 3.190 Da (29 aminoácidos con un peso molecular medio de cada aminoácido de 110 Da). Estos cálculos no tienen en cuenta la estructura secundaria del péptido. Por ejemplo, el péptido podría tener una disposición α-helicoidal, en hoja plegada β o en una espiral aleatoria en función de su secuencia de aminoácidos. Dependiendo de la estructura secundaria del péptido, la desgranulación de los mastocitos solo sería posible si cada extremo del fragmento representara un epítopo de unión a la IgE fuerte y si el péptido estuviera en una conformación β-filamento. Basándose en este razonamiento, parece improbable que la presencia de un fragmento de 3 kDa resistente a la proteasa en el estudio de digestión con pepsina *in vitro* tenga la capacidad para desgranular los mastocitos y, por lo tanto, no supondría un riesgo para los consumidores.

Aunque la discusión anterior es teórica, hay pruebas recientes de que los fragmentos de alérgenos resistentes a la pepsina producidos en un estudio de digestión con pepsina *in vitro* fueron de 0,3 kDa y contenían múltiples epítopos de unión a la IgE. El principal alérgeno del cacahuete, Ara h 2, es una proteína de 17 kDa que tiene ocho residuos de cisteína que podrían formar hasta cuatro enlaces disulfuro. Tras el tratamiento con pepsina, se produjo un fragmento de 10 kDa que era resistente a más digestión enzimática. El fragmento del péptido Ara h 2 resistente contenía epítopos de unión a la IgE intactos y varios sitios de corte enzimáticos potenciales que estaban protegidos de las enzimas por la estructura compacta de la proteína. El análisis de la secuencia de aminoácidos de los fragmentos de la proteína resistentes indicó que contenían la mayoría de los epítopos de unión a la IgE inmunodominantes. Estos resultados proporcionan una relación entre la estructura de los alérgenos y los epítopos de unión a la IgE inmunodominantes dentro de una población de individuos con alergia alimentaria, y aumentan la importancia de los estudios *in vitro* de digestión con pepsina [127].

Parece que se ha confirmado la relación entre la alergenicidad de los alimentos y la estabilidad de las proteínas, al menos para las alergias a la leche y al trigo. Buchanan et al. han demostrado que, cuando la estabilidad de los principales alérgenos de estos alimentos se altera por la reducción de los enlaces disulfuro, los alérgenos son sorprendentemente sensibles a la digestión por la pepsina y pierden su alergenicidad, que se determina por su capacidad para provocar síntomas digestivos y tras las pruebas cutáneas en perros previamente sensibilizados [128,129]. Deberán probarse otros alérgenos alimentarios de esta misma forma para determinar si esta es una característica general de estos alérgenos.

En un intento de evaluar los valores predictivos positivos y negativos (VPP y VPN, respectivamente) del estudio de digestión con pepsina para identificar los posibles alérgenos alimentarios, Bannon et al. [130] compararon la estabilidad de 20 alérgenos alimentarios conocidos y de 10 alérgenos no alimentarios, y calcularon un VPP para estas proteínas de 0,95 y un VPN de 0,8. Este análisis indica que la prueba de digestión con pepsina es

un buen factor de predicción positivo y negativo de la posibilidad de que una proteína sea un alérgeno. Sin embargo, los resultados deben interpretarse con cierta cautela, ya que los alérgenos alimentarios asociados al síndrome de alergia oral (SAO) no se incluyeron en este análisis y solo se comprobaron 30 proteínas de esta forma. En cualquier caso, la normalización de la prueba y el estudio de las propiedades bioquímicas de muchas proteínas (alérgenos y no alérgenos) aportarán información sobre la estrategia de evaluación de las alergias con respecto a la solidez y la capacidad predictiva de esta propiedad fisicoquímica de las proteínas.

Valor de la medición del grado de expresión de los alérgenos como parte de la evaluación del riesgo de alergia de los cultivos transgénicos

La medida comparativa de la reactividad de la IgE total o de las concentraciones de alérgenos totales ha sido una parte de la evaluación de la seguridad para las alergias en los cultivos transgénicos que suelen ser alérgenos, como la soja. La medición de las concentraciones de alérgenos totales es la evaluación de la seguridad de la alergenicidad endógena más apropiada, puesto que la enfermedad alérgica a la soja se manifiesta por una respuesta de la IgE policlonal a numerosas proteínas de la soja única en los individuos susceptibles [131-133].

Incluso aunque la etiología de la enfermedad alérgica a la soja varía en cada individuo susceptible, por lo general se manifiesta por una respuesta de la IgE policlonal a numerosas proteínas de la soja. La EFSA ha recomendado la medición de los alérgenos individuales como parte de la evaluación de la seguridad de los cultivos transgénicos [134]. Hasta la fecha, se sabe que 10 alérgenos de la soja, que son glicinina, β-conglicinina, Gly m 1, Gly m 2, Gly m 4, Gly m Bd 28K, Gly m Bd 30K, Gly 50K y el inhibidor de tripsina de Kunitz, causan la enfermedad alérgica a la soja. Solo se han identificado ocho de estos alérgenos, y se dispone de información de su secuencia completa [135]. Aunque se han hecho avances significativos en la identificación de las proteínas alérgenas, se sabe poco acerca de los epítopos alérgenos de estas proteínas o de los umbrales necesarios para la sensibilización alérgica o la provocación [131,136]. Debido a que la respuesta alérgica a la soja es una respuesta de la IgE policlonal y a que los umbrales de los alérgenos de la soja son en gran parte desconocidos, no está claro qué valor añadido de la seguridad se obtiene de la medición de las concentraciones de alérgenos individuales como parte de la evaluación de la seguridad con respecto a la alergia de variedades de soja transgénicas, especialmente cuando ya se ha realizado una evaluación de la reactividad de la IgE total (medición de las concentraciones totales de los alérgenos). A pesar de la falta de información clara sobre la seguridad que se obtendría con este tipo de análisis, se están desarrollando métodos para medir las concentraciones de alérgenos individuales en la soja MG y no MG.

Aparte de los métodos serológicos para la IgE que se han analizado anteriormente, es posible medir los alérgenos individuales utilizando el aumento de los anticuerpos IgG monoclonales o policlonales para cada alérgeno mediante ELISA o inmunotransferencia Western, comparaciones basadas en gel o comparaciones basadas en la espectrometría de masas (MS). Puede utilizarse el análisis de la expresión de proteínas que utiliza

anticuerpos IgG del suero de un animal inmunizado para evaluar la seguridad. Los métodos basados en ELISA en los que se utilizan estos anticuerpos IgG específicos de alérgeno se usan habitualmente para detectar y cuantificar los alérgenos de los productos alimentarios para asegurar que la industria alimentaria cumple los requisitos de etiquetado de los alérgenos [137]. Estos tipos de métodos son fiables y sensibles, y permiten detectar pequeñas cantidades del alérgeno. El ELISA basado en la IgG es adecuado para medir las concentraciones de los alérgenos individuales como parte de la evaluación de la seguridad de las variedades transgénicas de la soja. Sin embargo, estas pruebas no se han desarrollado para la mayoría de los alérgenos de la soja. Algunos de los alérgenos, la glicinina y la β-conglicinina, constan de múltiples subunidades de proteína que tienen un alto grado de similitud de secuencia, lo que significa que es posible que no puedan desarrollarse anticuerpos capaces de diferenciar cada una de estas subunidades de la proteína [138]. Sin embargo, la medición de cada subunidad de glicinina o β-conglicinina de forma independiente proporciona información de la seguridad limitada, ya que no está claro que la IgE reconozca estas subunidades como diferentes y se una a una de ellas más que a la otra. Tomados en conjunto, el uso de anticuerpos IgG para desarrollar pruebas cuantitativas basadas en ELISA que sean sensibles y reproducibles es un enfoque viable para medir las concentraciones de alérgenos individuales como parte de la evaluación de la seguridad de la soja transgénica; sin embargo, será necesario mucho esfuerzo para desarrollar estas pruebas para cada alérgeno.

Los métodos de separación de proteínas, como la electroforesis bidimensional (2DE), han sido decisivos para identificar varios alérgenos. La 2DE también se ha utilizado como una herramienta proteómica para medir el grado de expresión de un gran número de proteínas y, recientemente, se ha usado para comparar las concentraciones de alérgenos en las plantas salvajes y las transgénicas [139-141]. Usando este método, los extractos de soja transgénica y de soja de control se procesan en geles separados. Estas proteínas se separan en dos dimensiones, primero por el punto isoeléctrico y después por el peso molecular. Los geles se tiñen con azul de Coomassie o un tinte fluorescente, y las intensidades de la mancha de la proteína se comparan entre los geles. Otra técnica para separar las proteínas, denominada electroforesis diferencial en gel (DIGE), permite comparar dos extractos de proteínas en el mismo gel. Cuando se utiliza este método, los extractos de proteínas se marcan con diferentes colorantes fluorescentes, se mezclan y después se separan mediante 2DE. Se miden las intensidades de la mancha de proteína para cada colorante fluorescente y después se comparan las manchas de las proteínas individuales de cada extracto. Tanto para la 2DE como para la DIGE, las manchas de proteínas individuales pueden identificarse usando la MS. Juntas, estas técnicas de separación de dos proteínas pueden proporcionar un análisis comparativo entre dos extractos de proteínas (es decir, los extractos de soja transgénica y convencional) y pueden identificarse

las manchas de los alérgenos, es decir, estas técnicas podrían utilizarse para la evaluación de alérgenos endógenos como parte de la evaluación de la seguridad de los cultivos transgénicos. La MS puede utilizarse para cuantificar proteínas, incluidos los alérgenos. De hecho, hay una serie de métodos basados en la MS que se han desarrollado para medir el grado de expresión de los alérgenos [142-144]. Generalmente, los métodos basados en la MS cuantifican un grado de proteína en relación con un estándar conocido, que puede ser una versión marcada isotópicamente de la proteína que se está midiendo o un péptido marcado que coincide con un fragmento enzimáticamente digerido de la proteína. También es posible utilizar un método sin marcado para cuantificar las proteínas, en el que la cuantificación relativa de una proteína se basa en el recuento espectral o en la intensidad de la señal de iones. En otros artículos revisados se proporciona una descripción detallada de cada uno de estos métodos y una discusión de cómo pueden utilizarse para medir las concentraciones de alérgenos [142,144]. Los estudios han demostrado que estos métodos basados en la MS pueden aplicarse para medir las concentraciones de los alérgenos para comparar las plantas convencionales y transgénicas [144]. Al igual que el ELISA basado en anticuerpos IgG, se ha demostrado que estos métodos basados en la MS permiten medir las concentraciones de alérgenos. Sin embargo, en la mayoría de los casos no se han desarrollado métodos para medir cada alérgeno de la soja. Se ha completado parte del trabajo para desarrollar tanto un método libre de marcado como un método de cuantificación absoluta de péptidos con isótopos marcados para algunos de los alérgenos de la soja [145]. En este trabajo, se midieron las cantidades de ocho alérgenos de la soja en 20 variedades de soja convencionales diferentes, tanto por recuento espectral como por cuantificación absoluta utilizando péptidos AQUA, lo que demuestra que estos métodos podrían utilizarse para comparar las concentraciones de alérgenos entre las variedades de soja convencionales. Este estudio también proporcionó información sobre la gama de concentraciones de alérgenos presente en las variedades de soja convencionales disponibles en el mercado, que es necesaria para situar la medida de las concentraciones de alérgenos individuales en las variedades de soja transgénicas dentro de un contexto de seguridad.

Además de la falta de información clara sobre seguridad que se obtendría de un análisis comparativo de los alérgenos individuales como parte de la evaluación de la seguridad en cuanto a la alergia de la soja MG, otro de los desafíos clave que limita la aplicación habitual de esta tecnología para el proceso de evaluación de las alergias es la necesidad de definir la variabilidad natural de la abundancia de alérgenos en los cultivos de alimentos con fondos genéticos diferentes y que crecen en diferentes entornos. Puesto que la abundancia de proteínas es una característica de los alérgenos conocidos, antes de poder tomar decisiones informadas sobre si la abundancia de una proteína ha aumentado de forma significativa, primero hay que conocer el rango normal de la abundancia de la proteína que se observa en la naturaleza.

Sin este punto de referencia, es imposible interpretar el efecto de los cambios que se detectan en la abundancia de proteínas. Otro punto clave que hay que tener en cuenta es que tener la capacidad para detectar un cambio, especialmente si se consideran las mejoras continuas de la sensibilidad del equipo, no implica de forma inmediata que el cambio vaya a tener algún efecto biológico sobre la alergenicidad.

Eliminación de alérgenos de los alimentos

La ingeniería genética puede utilizarse para: 1) reducir las concentraciones de alérgenos conocidos mediante silenciamiento génico postranscripcional utilizando un enfoque de ARN antisentido; 2) disminuir su alergenicidad mediante la reducción de los enlaces disulfuro que son críticos para la alergenicidad utilizando tiorredoxina, o 3) modificar directamente los genes que codifican los alérgenos.

El enfoque de ARN antisentido se ha aplicado con éxito para reducir el potencial alérgeno del arroz. La mayoría de los alérgenos del arroz se han encontrado en la fracción de la globulina de las semillas de arroz [146-150]. Se ha estimado que las globulinas y las albúminas representan alrededor del 80-90% de la proteína total en las semillas de arroz. A partir de esta fracción, se identificó una proteína de tipo inhibidora de la a-amilasa/tripsina de 16 kDa como el principal alérgeno implicado en las reacciones de hipersensibilidad al arroz [146,147].

Usando este enfoque de ARN antisentido, Nakamura y Matsuda [150] crearon varias líneas de arroz que contenían transgenes que producen ARN antisentido para el alérgeno del arroz de 16 kDa. Estos autores redujeron con éxito el contenido de alérgenos en el arroz hasta en un 80% sin un cambio concomitante en la cantidad de otras proteínas de almacenamiento principales de las semillas (fig. 5.2).

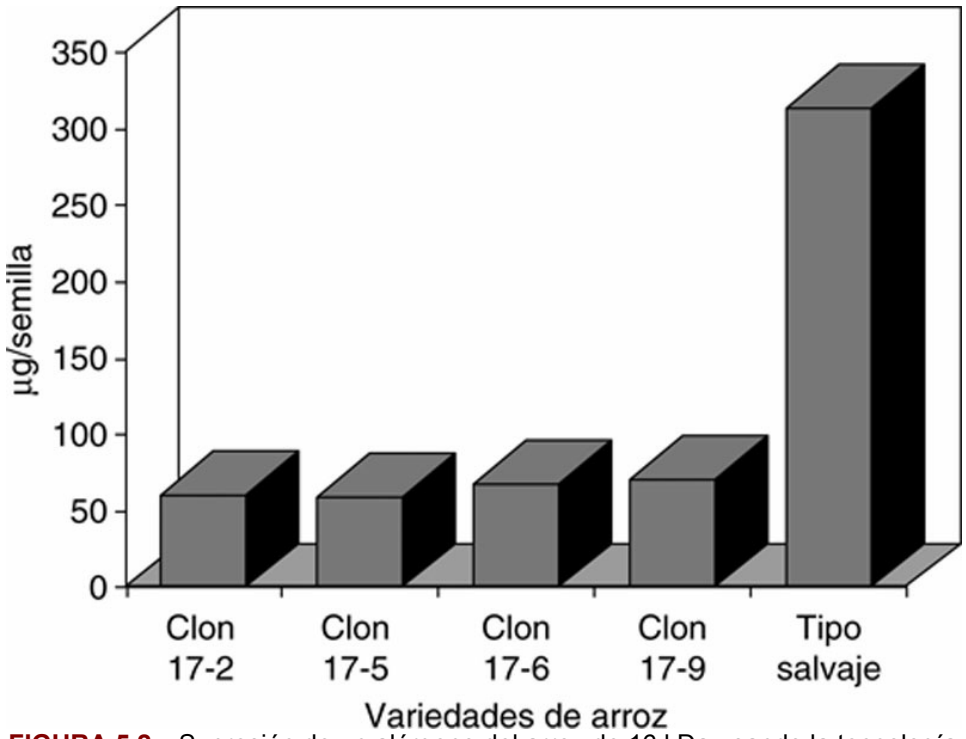


FIGURA 5.2 Supresión de un alérgeno del arroz de 16 kDa usando la tecnología antisentido. Las concentraciones de alérgenos del arroz se cuantificaron mediante ELISA para cada variedad de arroz genéticamente modificada (clones 17-2, 17-5,

17-6 y 17-9) y se compararon con las semillas de arroz de tipo salvaje. Tomado de la referencia 152, con autorización de Matsuda.

Buchanan et al. comprobaron el concepto de reducción de los enlaces disulfuro para que disminuya la alergenicidad en alérgenos del trigo y de la leche, y se ha observado que disminuye significativamente los síntomas alérgicos provocados en los perros sensibilizados [128,129,151]. En pocas palabras, los autores expusieron los alérgenos purificados o un extracto de la fuente del alimento que contenía los alérgenos a tiorredoxina purificada a partir de *E. coli,* y después realizaron pruebas cutáneas e hicieron el seguimiento de los síntomas digestivos en un modelo de perros sensibilizados. Los alérgenos que tenían sus enlaces disulfuro reducidos por la tiorredoxina mostraron una gran disminución de las reacciones cutáneas y de los síntomas digestivos (fig. 5.3). Estos resultados proporcionan una prueba de concepto fundamental para este enfoque antes de crear líneas de trigo transgénico que sobreproducen tiorredoxina.

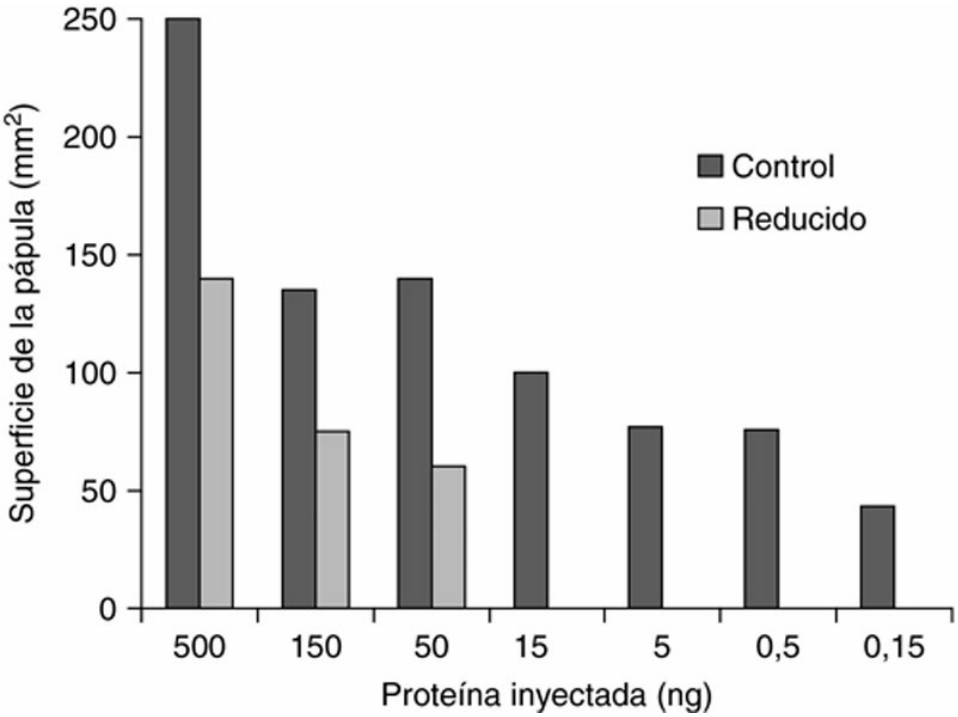


FIGURA 5.3 Mitigación tiorredoxina de la reactividad del alérgeno de la leche en perros sensibilizados a la leche. La leche se incubó en una solución salina fisiológica amortiguada que contenía 5 ml de 100 mmol/l de ditiotreitol (DTT), y se hirvió durante 5 min antes de hacer la prueba cutánea a perros alérgicos a la leche. Reproducido a partir de la referencia 129.

Uno de los abordajes más ambiciosos para reducir la alergenicidad de los cultivos de alimentos es la modificación de los genes que codifican los alérgenos para que produzcan formas hipoalérgenas de estas proteínas [153,154]. Este enfoque se basa en la observación de que la mayoría de los alérgenos alimentarios tienen epítopos de unión a la IgE lineales que se

pueden definir fácilmente usando péptidos de solapamiento que representan la secuencia completa de aminoácidos del alérgeno y la IgE sérica de una población de individuos con reacciones de hipersensibilidad al alimento en cuestión [76]. Una vez que se han determinado los epítopos de unión a la IgE, pueden identificarse los aminoácidos críticos que, cuando se cambian a otro aminoácido, dan lugar a la pérdida de la unión a la IgE para ese epítopo sin modificación de la función de la proteína. Todos los cambios que producen pérdida de la unión a la IgE pueden introducirse en el gen por mutagenia de sitio dirigido.

Se utilizaron la IgE sérica de pacientes con hipersensibilidad documentada al cacahuete y péptidos de superposición para identificar los epítopos de unión a la IgE de los alérgenos principales del cacahuete Ara h 1, Ara h 2 y Ara h 3. Se identificaron al menos 23 epítopos de unión a la IgE lineales diferentes localizados en toda la longitud de la molécula de Ara h 1 [155]. De forma parecida, se identificaron 10 epítopos de unión a la IgE y cuatro epítopos de unión a la IgE en Ara h 2 y en Ara h 3, respectivamente [156,157]. El análisis de las mutaciones de cada uno de los epítopos de unión a la IgE reveló que los cambios de aminoácidos individuales dentro de estos péptidos tenían efectos espectaculares sobre las características de unión a la IgE. La sustitución de un solo aminoácido condujo a la pérdida de la unión a la IgE [156-159]. El análisis del tipo y la posición de los aminoácidos dentro de los epítopos de unión a la IgE que tenían este efecto indicó que era más probable que la sustitución de residuos hidrófobos en el centro de los epítopos condujera a la pérdida de la unión con la IgE [155]. Después se utilizó la mutagenia de sitio dirigido del ADNc que codifica cada uno de estos alérgenos para cambiar un único aminoácido dentro de cada epítopo de unión a la IgE. Se produjeron versiones hipoalérgenas de estos alérgenos en *E. coli* y se probó su capacidad para unirse a la IgE y para estimular la proliferación de linfocitos T en pacientes alérgicos al cacahuete. Los resultados de estos estudios indican que es posible producir formas hipoalérgenas de los alérgenos del cacahuete que se unen menos a la IgE específica de alérgeno, interactúan con los linfocitos T de los pacientes sensibles al cacahuete y liberan cantidades significativamente más bajas de mediadores de los mastocitos sensibilizados pasivamente [160,161].

Consenso internacional: una estrategia común

El desarrollo de normativas, directrices y políticas nacionales e internacionales para evaluar la seguridad de los productos alimentarios derivados de plantas genéticamente modificadas ha dado lugar a extensas discusiones y a un consenso general sobre los tipos de información adecuados para evaluar la alergenicidad potencial de estos alimentos. Es fundamental conseguir un consenso internacional sobre la evaluación de la alergia, porque muchos productos de plantas genéticamente modificadas son productos básicos (p. ej., maíz, soja, trigo) que se cultivan y se comercializan a nivel mundial. Un enfoque consensuado proporciona a los productores, los reguladores y los consumidores la seguridad de que el riesgo de alergia a estos productos se ha abordado adecuadamente antes de su comercialización, y de que se está utilizando un método de evaluación consistente en todo el mundo.

Conclusiones y perspectivas futuras

La estrategia de las pruebas de evaluación de las alergias, como está formulada actualmente, es un enfoque de identificación de riesgos, estratificado, que utiliza los datos científicos disponibles en la actualidad con respecto a los alérgenos y la respuesta alérgica. Es muy importante destacar que hay que tener en cuenta todos los aspectos de la estrategia actual de las pruebas de evaluación de la seguridad cuando se analiza una nueva proteína, no solo los resultados de un único aspecto de esta estrategia. Aunque un enfoque de la evaluación de los riesgos ha servido bien al interés público, puede que no sea adecuado para la evaluación de productos futuros, que pueden tener proteínas con mecanismos de acción desconocidos o imprevisibles o que pueden compartir una o más propiedades con alérgenos alimentarios, a la vez que proporcionan beneficios importantes nutricionales y sanitarios para los seres humanos. Hemos descrito las prácticas actuales y las consideraciones del análisis de las alergias teniendo en cuenta los avances científicos con respecto a la evaluación de las alergias que se describen en este capítulo, las estrategias de evaluación de las alergias propuestas por Metcalfe et al. y las recomendaciones más recientes del grupo de asesoramiento científico de la FAO y la OMS. Esta estrategia aprovecha las últimas evaluaciones, pero, por su diseño estratificado, intenta dar más importancia al «peso de la evidencia» de cada prueba en lugar de depender demasiado de una prueba para determinar si es probable que una proteína tenga potencial alérgeno.

Llegamos a la conclusión de que será necesario integrar la estrategia de pruebas actual en un modelo de evaluación del riesgo donde el riesgo se define como una función del nivel de riesgo y del nivel de exposición al riesgo. Esta estrategia consta de cuatro etapas: evaluación del peligro, evaluación de la dosis-respuesta, evaluación de la exposición y descripción del riesgo [162]. Para aplicar los principios de evaluación de riesgos a la cuestión de la alergenicidad de las proteínas y la biotecnología de los alimentos, deben obtenerse nuevos datos científicos para cada paso de este proceso. Esta revisión de los avances científicos sobre estas cuestiones indica que este proceso de integración ya ha comenzado. Por ejemplo, varios investigadores están empezando a abordar el tema de la evaluación de la dosis-respuesta explorando las dosis límite de los alimentos alérgenos tradicionales en pacientes con alergia clínica [163,164]. El tema de la evaluación de la exposición se compone de tres partes: la abundancia de la proteína en el alimento, la estabilidad de la proteína en el aparato digestivo y la cantidad de cultivos MG que se consumen en la dieta. Creemos que el valor protector de los enfoques de las pruebas actuales y los enfoques futuros que adoptan principios firmes de evaluación de riesgos han proporcionado y seguirán proporcionando garantías sólidas para los gestores de riesgos y los consumidores por igual para los productos transgénicos actuales y futuros

[15].

Bibliografía

1. Somerville C, Briscoe J. Genetic engineering and water. *Science*. 2001;292:2217.
2. Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA. Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children. *Pediatrics*. 1998;102:e6.
3. Taylor SL, Lemanske Jr RF, Bush RK, Busse WW. Chemistry of food allergens. Food allergy. In: Chandra RK, ed. *Food Allergy*. St John's Nutrition Research Education Foundation; 1987:21–44.
4. Fuchs RL, Astwood JD. Allergenicity assessment of foods derived from genetically modified plants. *Food Tech*. 1996;50:83–88.
5. Taylor SL. Chemistry and detection of food allergens. *Food Tech*. 1992;46:146–152.
6. Stanley JS, Bannon GA. Biochemistry of food allergens. *Clin Rev Allergy Immunol*. 1999;17:279–291.
7. Horsch RB, Fraley RT, Rogers SG, et al. Inheritance of functional foreign genes in plants. *Science*. 1984;223:496–498.
8. De Block M, Herrera-Estrella L, Van Montagu M, et al. Expression of foreign genes in regenerated plants and their progeny. *EMBO J*. 1984;3:1681–1689.
9. Fiske HJ, Dandekar AM. The introduction and expression of transgenes in plants. *Sci Hort*. 1993;55:5–36.
10. Van Larebeke N, Engler G, Holsters M, et al. Large plasmid in Agrobacterium tumafaciens is essential for crown gall inducing activity. *Nature*. 1974;252:169.
11. Zambryski PC. Chronicles from the Agrobacterium-plant cell transfer story. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol*. 1992;43:465–490.
12. Sanford JC, Klein TM, Wolf ED, Allen N. Delivery of substances into cells and tissues using a particle bombardment process. *J Part Sci Technol*. 1987;5:27–37.
13. Sanford JC, Smith FD, Russell JA. Optimizing the biolistic process for different biological application. *Methods Enzymol*. 1992;217:483–509.
14. James C. *Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops 2011. ISAAA Brief No 43-2011*. Ithaca, NY: ISAAA; 2011.
15. Brookes G, Barfoot P. *GM Crops: The First Ten Years—Global Socio-Economic and Environmental Impacts. ISAAA Brief No 36*. Ithaca, NY: ISAAA; 2006.
16. GAO (2002) *Report on Biotechnology*. Available at http://www.gao.gov/new.items/d02566.pdf. (Last accessed June 28, 2013).
17. Carpenter J, Gianessi L. Herbicide use on roundup ready crops. *Science*. 2000;287:803–804.
18. Liu K. *Soybeans: Chemistry, Technology and Utilization*. Chapman and

Hall; 1997.
19. Steinrucken HC, Amrhein N. The herbicide glyphosate is a potent inhibitor of 5-enolpyruvyl-shikimate-3-phosphate synthase. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;94:1207–1212.
20. EPA. *Reregistration Eligibility Decision (RED): Glyphosate*. Washington, DC: Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, US Environmental Protection Agency; 1993.
21. WHO. *Glyphosate. Environmental Health Criteria No 159*. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO), International Programme of Chemical Safety (IPCS); 1994.
22. Williams GM, Kroes R, Munro IC. Safety evaluation and risk assessment of the herbicide roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2000;31:117–165.
23. Culpepper AS, York AC. Weed management in glyphosate-tolerant cotton. *J Cotton Sci*. 1998;2:174–185.
24. Keeling JW, Dotray PA, Osborn TS, Asher BS. Postemergence weed management with Roundup Ultra, Buctril and Staple in Texas High Plains cotton. *Proc Beltwide Cotton Conf*. 1998;1:861–862.
25. Baker JL, Laflen JM. Runoff losses of surface-applied herbicides as affected by wheel tracks and incorporation. *J Environ Qual*. 1979;8:602–607.
26. Hebblethewaite JF. *The Contribution of No-Till to Sustainable and Environmentally Beneficial Crop Production: A Global Perspective*. West Lafayette, IN: Conservation Technology Information Center; 1995.
27. CTIC. *Crop Residue Management Survey*. West Lafayette, IN: Conservation Technology Information Center; 1998.
28. Kay BD. *Soil quality: impact of tillage on the structure of tilth of soil. In: Farming for a Better Environment*. Ankeny, IA: Soil and Water Conservation Society; 1995: www.swcs.org/en/publications/books/index.cfm?nodeID=7035&audienceID=1.
29. CTIC. *Top Ten Benefits*. West Lafayette, IN: Conservation Technology Information Center; 2000: www.swcs.org/en/publications/books/index.cfm?nodeID=7035&audienceID=1.
30. Reicosky DC. Impact of tillage on soil as a carbon sink. *Farming for a Better Environment*. Ankeny, IA: Soil and Water Conservation Society; 1995.
31. Reicosky DC, Lindstrom MJ. Impact of fall tillage on short-term carbon dioxide flux. In: Lal R, Kimble J, Levine E, Stewart BA, eds. *Soils and Global Change*. Chelsea, MI: Lewis Publishers; 1995:177–187.
32. Kern JS, Johnson MG. Conservation tillage impacts on national soil and atmospheric carbon levels. *Soil Sci Soc Am J*. 1993;57:200–210.
33. FAO/WHO. *Biotechnology and Food Safety*. Geneva, Switzerland: FAO/WHO; 1996: 1-27.

34. FAO/WHO. *Strategies for Assessing the Safety of Foods Produced by Biotechnology*. Geneva, Switzerland: FAO/WHO; 1991: pp. iii-59.
35. OECD. *Safety Evaluation of Foods Derived by Modern Biotechnology: Concepts and Principles*. Paris: Organization for Economic Cooperation and Development (OECD); 1993.
36. Astwood JD, Fuchs RL. Status and safety of biotech crops. In: Baker, D.R., Umetsu, NK., (eds), *Agrochemical Discovery. Insect, Weed and Fungal Control.* ACS Symposium Series 774. Washington, DC: American Chemical Society, 2001; 152-164.
37. Lavrik PB, Bartnicki DE, Feldman J, et al. Safety assessment of potatoes resistant to colorado potato beetle. In : Engel, K.H., Takeoka, G.R., Teranishi, R., (eds), *Genetically Modified Foods. Safety Issues.* ACS Symposium Series 605. Washington, DC: American Chemical Society, 1995; pp. 148-158.
38. Padgette SR, Re DB, Barry GF, et al. New weed control opportunities: development of soybeans with a Roundup Ready™ gene. In: Duke SO, ed. *Herbicide-Resistant Crops. Agricultural, Environmental, Economic, Regulatory, and Technical Aspects*. CRC Lewis Publishers; 1996:53–84.
39. Sanders P, Lee TC, Groth ME, et al. Safety assessment of insect-protected corn. In: Thomas JA, ed. *Biotechnology and Safety Assessment*. 2nd edn. Taylor & Francis; 1998:241–256.
40. Harrison LA, Bailey MR, Naylor MW, et al. The expressed protein in glyphosate-tolerant soybean, 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase from Agrobacterium sp. strain CP4, is rapidly digested in vitro and is not toxic to acutely gavaged mice. *J Nutr*. 1996;126:728–740.
41. Padgette SR, Taylor NB, Nida DL, et al. The composition of glyphosate-tolerant soybean seeds is equivalent to that of conventional soybeans. *J Nutr*. 1996;126:702–716.
42. Taylor NB, Fuchs RL, MacDonald J, et al. Compositional analysis of glyphosate-tolerant soybeans treated with glyphosate. *J Agric Food Chem*. 1999;47:4469–4473.
43. Doolitltle RF. Searching through sequence databases. *Meth Enzymol*. 1990;183:99–110.
44. McClintock JT, Schaffer CR, Sjoblad RD. A comparative review of the mammalian toxicity of Bacillus thuringiensis-based pesticides. *Pest Sci*. 1995;45:95–105.
45. Fuchs RL, Ream JE, Hammond BG, et al. Safety assessment of the neomycin phosphotransferase II (NPTII) protein. *Biotechnology*. 1993;11:1543–1547.
46. Gilissen LJ, Metz W, Stiekema W, Nap JP. Biosafety of E. coli beta-glucuronidase (GUS) in plants. *Transgenic Res*. 1998;7:157–163.
47. Hammond BG, Fuchs RL. Safety evaluation for new varieties of food crops developed through biotechnology. In: Thomas JA, ed. *Biotechnology and Safety Assessment*. Philadelphia, PA: Taylor

&Francis; 1998:61–79.
48. Smith AK, Circle SJ, Chemical composition of the seed. Smith AK, Circle SJ, eds. *Soybeans: Chemistry and Technology*, vol 1. Westport, CT: Avi Publishing; 1972:61–92.
49. Perkins EG. Composition of soybeans and soybean products. In: Erickson DR, ed. *Practical Handbook of Soybean Processing and Utilization*. Champaign, IL and St. Louis, MO: AOCS Press and United Soybean Board; 1995:9–28.
50. Wilcox JR. Breeding soybean for improved oil quantity and quality. In: Shible R, ed. *World Soybean Research Conference III: Proceedings*. Boulder, CO: Westview Press; 1985:380–386.
51. Han Y, Parsons CM, Hymowitz T. Nutritional evaluation of soybeans varying in trypsin inhibitor content. *Poultry Sci*. 1991;70:896–906.
52. Visentainer JV, Laguila JE, Matsushita M, et al. Fatty acid composition in several lines of soybean recommended for cultivation in Brazil. *Arg Biol Tecnol*. 1991;34:1–6.
53. Orthoefer FT. Processing and utilization. In: Norman AG, ed. *Soybean Physiology, Agronomy, and Utilization*. New York: Academic Press; 1978:219–246.
54. Pryde EH. Composition of soybean oil. In: Erickson DR, Pryde EH, Brekke OL, Mounts RTL, Falb RA, eds. *Handbook of Soy Oil Processing and Utilization*. St. Louis, MO and Champaign, IL: American Soybean Association and American Oil Chemists' Society; 1990.
55. USDA (2001) *Subtopic: Soybeans, Mature Seeds, Raw.* Available at http://www.nal.usda.gov/fnic/cgi-bin/nut_search.pl?soybean. (Last accessed June 28, 2013).
56. Kakade ML, Simons NR, Liener IE, Lambert JW. Biochemical and nutritional assessment of different lines of soybeans. *J Agric Food Chem*. 1972;20:87–90.
57. Faust MA. New feeds from genetically modified plants: the US approach to safety for animals in the food chain. *Livest Prod Sci*. 2002;74:239–254.
58. Hammond BG, Vicini JL, Hartnell GF, et al. The feeding value of soybeans fed to rats, chickens, catfish and dairy cattle is not altered by genetic incorporation of glyphosate tolerance. *J Nutr*. 1996;126:717–727.
59. Sloan AE, Powers ME. A perspective on popular perceptions of adverse reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78:127–133.
60. AAAAI. Overview of allergic disease. *Allergy Rep*. 2000;1:1–3.
61. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:S470–S475.
62. Woods RK, Stoney RM, Raven J, et al. Reported adverse food reactions overestimate true food allergy in the community. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56:31–36.
63. Anderson JA, Sogn DD. Adverse Reactions to Foods. NIH Publication

No. 84-2442, 1984; pp. 1-6.
64. US Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services. Statement of policy: food derived from new plant varieties. *Fed Regist*. 1992;57:22984–23005.
65. FAO/WHO. Safety aspects of genetically modified foods of plant origin. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Allergenicity of Foods Derived from Biotechnology. May 29-June 2, 2000. Geneva, Switzerland.
66. FAO/WHO. Evaluation of allergenicity of genetically modified foods. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Allergenicity of Foods Derived from Biotechnology. January 22-25, 2001. Rome, Italy.
67. US Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services. Secondary direct food additives permitted in food for human consumption; food additives permitted in feed and drinking water of animals; aminoglycoside 3'-phosphotransferase II. *Fed Regist*. 1994;59:26700–26711.
68. Bannon GA. What makes a food protein an allergen? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004;4:43–46.
69. Burks W, Helm R, Stanley S, Bannon GA. Food allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1:243–248.
70. Metcalfe DD, Astwood JD, Townsend R, et al. Assessment of the allergenic potential of foods derived from genetically engineered crop plants. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1996;36:S165–S186.
71. Pearson WR. Effective protein sequence comparison. *Meth Enzymol*. 1996;266:227–258.
72. Astwood JD, Silvanovich A, Bannon GA. Vicilins: a case study in allergen pedigrees. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:26–27.
73. Aalberse RC. Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:228–238.
74. Thomas K, Bannon G, Hefle S, et al. In silico methods for evaluating human allergenicity to novel proteins. *Bioinformatics workshop meeting report, February 23-24, 2005. Toxicol Sci*. 2005;88:307–310.
75. Ladics GS, Bannon GA, Silvanovich A, Cressman RF. Comparison of conventional FASTA identity searches with the 80 amino acid sliding window FASTA search for the elucidation of potential identities to known allergens. *Mol Nutr Food Res*. 2007;51:985–998.
76. Bannon G, Ogawa T. Evaluation of available IgE-binding epitope data and its utility in bioinformatics. *Mol Nutr Food Res*. 2006;50:638–644.
77. Hileman RE, Silvanovich A, Goodman RE, et al. Bioinformatic methods for allergenicity assessment using a comprehensive allergen database. *Int Archives Allergy Immunol*. 2002;128:280–291.
78. Silvanovich A, Nemeth MA, Song P, et al. The value of short amino acid sequence matches for prediction of protein allergenicity. *Toxicol Sci*. 2005;90:252–258.
79. Neudecker P, Lehmann K, Nerkamp J, et al. Mutational epitope

analysis of Pru av 1 and Api g 1, the major allergens of cherry (Prunus avium) and celery (Apium graveolens): correlating IgE reactivity with three-dimensional structure. *Biochem J*. 2003;376:97–107.
80. Mittag D, Batori V, Neudecker P, et al. A novel approach for investigation of specific and cross-reactive IgE epitopes on Bet v 1 and homologous food allergens in individual patients. *Mol Immunol*. 2006;43:268–278.
81. Astwood JD, Leach JN, Fuchs RL. Stability of food allergens to digestion in vitro. *Nat Biotechnol*. 1996;14:1269–1273.
82. Fu T-J, Abbott UR, Hatzos C. Digestibility of food allergens and non-allergenic proteins in simulated gastric fluid and simulated intestinal fluid—a comparative study. *J Agric Food Chem*. 2002;50:7154–7160.
83. Buchanan BB, Adamidi C, Lozano RM, et al. Thioredoxin-linked mitigation of allergic responses to wheat. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:5372–5377.
84. del Val G, Yee BC, Lozano RM, et al. Thioredoxin treatment increases digestibility and lowers allergenicity of milk. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:690–697.
85. Sen MM, Kopper R, Pons L, et al. Protein structure plays a critical role in peanut allergen stability and may determine immunodominant IgE-binding epitopes. *J Immunol*. 2002;169:882–887.
86. Lehmann K, Schweimer K, Reese G, et al. Structure and stability of 2S albumin-type peanut allergens: implications for the severity of peanut allergic reactions. *Biochem J*. 2006;395:463–472.
87. Petschow BW, Talbott RD. Reduction in virus-neutralizing activity of a bovine colostrum immunoglobulin concentrate by gastric acid and digestive enzymes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994;19:228–235.
88. Silano M, De Vincenzi M. In vitro screening of food peptides toxic for coeliac and other gluten-sensitive patients: a review. *Toxicology*. 1999;132:99–110.
89. Besler M, Steinhart H, Paschke A. Stability of food allergens and allergenicity of processed foods. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2001;756:207–228.
90. Herman RA, Woolhiser MM, Ladics GS, et al. Stability of a set of allergens and non-allergens in simulated gastric fluid. *Int J Food Sci Nutr*. 2007;58:125–141.
91. Thomas K, Aalbers M, Bannon GA, et al. A multi-laboratory evaluation of a common in vitro pepsin digestion assay protocol used in assessing the safety of novel proteins. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2004;39:87–98.
92. Okunuki H, Techima R, Shigeta T, et al. Increased digestibility of two products in genetically modified food (CP4-EPSPS and Cry1Ab) after preheating. *J Food Hyg Soc Japan*. 2002;43:68–73.
93. Yagami T, Haishima Y, Nakamura A, et al. Digestibility of allergens

extracted from natural rubber latex and vegetable foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:752–762.
94. Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin test, RAST, and double blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;74:26–33.
95. Yunginger JW, Adolphson CR. *Standardization of Allergens*. Washington, DC: American Society of Microbiology; 1992: pp. 678-684.
96. Burks AW, Brooks JR, Sampson HA. Allergenicity of major component proteins of soybean determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and immunoblotting in children with atopic dermatitis and positive soy challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;81:1135–1142.
97. Sampson HA, Scanion SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr*. 1989;115:23–27.
98. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenges (DBPCFC) as an office procedure. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82:986–997.
99. Thomas K, Bannon G, Herouet-Guicheney C, et al. The utility of a global sera bank for use in evaluating human allergenicity to novel proteins. *Toxicol Sci*. 2007;97:27–31.
100. Hill DJ, Hosking CS, Reyes-Benito V. Reducing the need for food allergen challenges in young children: a comparison of in vitro with in vivo tests. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1031–1035.
101. Kim SH, Kim HM, Ye YM, et al. Evaluating the allergic risk of genetically modified soybean. *Yonsei Med J*. 2006;47:505–512.
102. Batista R, Nunes B, Carmo M, et al. Lack of detectable allergenicity of transgenic maize and soya samples. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:403–410.
103. Burks AW, Fuchs RL. Assessment of the endogenous allergens in glyphosate-tolerant and commercial soybean varieties. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;96:1008–1010.
104. Park JH, Chung TC, Kim JH, et al. Comparison of allergens in genetically modified soybean with conventional soybean. *Yakhak Hoeji*. 2001;45:293–301.
105. Hoff M, Son D-Y, Gubesch M, et al. Serum testing of genetically modified soybeans with special emphasis on potential allergenicity of the heterologous protein CP4 EPSPS. *Mol Nutr Food Res*. 2007;51:946–955.
106. Knippels LM, van Wijk F, Penninks AH. Food allergy: what do we learn from animal models? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4:205–209.
107. Morafo V, Srivastava K, Huang CK, et al. Genetic susceptibility to food allergy is linked to differential TH2-TH1 responses in C3H/HeJ and BALB/c mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:1122–1128.

108. Pons L, Ponnappan U, Hall RA, et al. Soy immunotherapy for peanut-allergic mice: modulation of the peanut-allergic response. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:915–921.
109. Srivastava KD, Kattan JD, Zou ZM, et al. The Chinese herbal medicine formula FAHF-2 completely blocks anaphylactic reactions in a murine model of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:171–178.
110. Buchanan BB, Frick OL. The dog as a model for food allergy. *Ann NY Acad Sci*. 2002;964:173–183.
111. Dearman RJ, Stone S, Caddick HT, et al. Evaluation of protein allergenic potential in mice: dose-response analyses. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1586–1594.
112. Li XM, Schofield BH, Huang CK, et al. A murine model of IgE-mediated cow's milk hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:206–214.
113. Dearman RJ, Kimber I. Determination of protein allergenicity: studies in mice. *Toxicol Lett*. 2001;120:181–186.
114. Akiyama H, Teshima R, Sakushima JI, et al. Examination of oral sensitization with ovalbumin in Brown Norway rats and three strains of mice. *Immunol Lett*. 2001;78:1–5.
115. Frick OL. Food allergy in atopic dogs. *Adv Exp Med Biol*. 1996;409:1–7.
116. Helm RM, Furuta GT, Stanley JS, et al. A neonatal swine model for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:136–142.
117. Ermel RW, Kock M, Griffey SM, et al. The atopic dog: a model for food allergy. *Lab Anim Sci*. 1997;47:40–49.
118. Li XM, Serebrisky D, Lee SY, et al. A murine model of peanut anaphylaxis: T- and B-cell responses to a major peanut allergen mimic human responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:150–158.
119. Voet D, Voet JG. *Biochemistry*. 2nd edn. New York: John Wiley & Sons Inc; 1995: p. 112.
120. Shintani T, Nomura K, Ichishima E. Engineering of porcine pepsin. Alteration of S1 substrate specificity of pepsin to those of fungal aspartic proteinases by site-directed mutagenesis. *J Biol Chem*. 1997;272:18855–18861.
121. Dunn BM, Hung SH. The two sides of enzyme-substrate specificity: lessons from the aspartic proteinases. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1477:231–240.
122. Holowka D, Baird B. Antigen-mediated IGE receptor aggregation and signaling: a window on cell surface structure and dynamics. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*. 1996;25:79–112.
123. Schweitzer-Stenner R, Licht A, Pecht I. Dimerization kinetics of the IgE-class antibodies by divalent haptens. I. The Fab-hapten interactions. *Biophys J*. 1992;63:551–562.
124. Schweitzer-Stenner R, Licht A, Pecht I. Dimerization kinetics of the IgE-class antibodies by divalent haptens. II. The interactions between

intact IgE and haptens. *Biophys J*. 1992;63:563–568.
125. Kane P, Erickson J, Fewtrell C, et al. Cross-linking of IgE-receptor complexes at the cell surface: synthesis and characterization of a long bivalent hapten that is capable of triggering mast cells and rat basophilic leukemia cells. *Mol Immunol*. 1986;23:783–790.
126. Kane PM, Holowka D, Baird B. Cross-linking of IgE-receptor complexes by rigid bivalent antigens greater than 200 A in length triggers cellular degranulation. *J Cell Biol*. 1988;107:969–980.
127. Sen MM, Kopper R, Pons L, et al. Protein structure plays a critical role in peanut allergen stability and may determine immunodominant IgE-binding epitopes. *J Immunol*. 2002;169:882–887.
128. Buchanan B, Adamidi C, Lozano RM, et al. Thioredoxin-linked mitigation of allergic responses to wheat. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:5372–5377.
129. de Val G, Yee BC, Lozano RM, et al. Thioredoxin treatment increases digestibility and lowers allergenicity of milk. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:690–697.
130. Bannon GA, Goodman RE, Leach JN, et al. Digestive stability in the context of assessing the potential allergenicity of food proteins. *Comments Toxicol*. 2002;8:271–285.
131. L'Hocine L, Boye JJ. Allergenicity of soybean: new developments in identification of allergenic proteins, cross-reactivities and hypoallergenization technologies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2007;47(2):127–143.
132. Batista R, Martins I, Jeno P, Ricardo CP, Oliveira MM. A proteomic study to identify soya allergens—the human response to transgenic versus non-transgenic soya samples. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144(1):29–38.
133. Ballmer-Weber BK, Holzhauser T, Scibilia J, et al. Clinical characteristics of soybean allergy in Europe: a double-blind, placebo-controlled food challenge study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(6):1489–1496.
134. EFSA. Scientific opinion on the assessment of allergenicity of GM plants and microorganisms and derived food and feed. *EFSA J*. 2010;8:1700.
135. *FARRP Allergen Database*. Lincoln, NE: University of Nebraska, Food Allergy Research and Resource Program; 2012.
136. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, et al. Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:24–30.
137. Schubert-Ullrich P, Rudolf J, Ansari P, et al. Commercialized rapid immunoanalytical tests for determination of allergenic food proteins: an overview. *Anal Bioanal Chem*. 2009;395(1):69–81.
138. Nielsen NC, Dickinson CD, Cho TJ, et al. Characterization of the glycinin gene family in soybean. *Plant Cell*. 1989;1(3):313–328.

139. Batista R, Oliveira M. Plant natural variability may affect safety assessment data. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2010;58(3 Suppl.):S8–S12.
140. Rouquie D, Capt A, Eby WH, et al. Investigation of endogenous soybean food allergens by using a 2-dimensional gel electrophoresis approach. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2010;58(3 Suppl):S47–S53.
141. Ruebelt MC, Leimgruber NK, Lipp M, et al. Application of two-dimensional gel electrophoresis to interrogate alterations in the proteome of genetically modified crops. 1. Assessing analytical validation. *J Agric Food Chem*. 2006;54(6):2154–2161.
142. Kirsch S, Fourdrilis S, Dobson R, et al. Quantitative methods for food allergens: a review. *Anal Bioanal Chem*. 2009;395(1):57–67.
143. Sancho AI, Mills EN. Proteomic approaches for qualitative and quantitative characterisation of food allergens. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2010;58(3 Suppl):S42–S46.
144. Stevenson SE, Houston NL, Thelen JJ. Evolution of seed allergen quantification—from antibodies to mass spectrometry. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2010;58(3 Suppl):S36–S41.
145. Houston NL, Lee DG, Stevenson SE, et al. Quantitation of soybean allergens using tandem mass spectrometry. *J Proteome Res*. 2011;10(2):763–773.
146. Shibasaki M, Suzuki S, Nemoto H, Kuroume T. Allergenicity and lymphocyte-stimulating property of rice protein. *J Allergy Clin Immunol*. 1979;64:259–265.
147. Matsuda T, Sugiyama M, Nakamura R, Torii S. Purification and properties of an allergenic protein in rice grains. *Agric Biol Chem*. 1988;52:1465–1470.
148. Matsuda T, Nomura R, Sugiyama M, Nakamura R. Immuno-chemical studies on rice allergenic proteins. *Agric Biol Chem*. 1991;55:509–513.
149. Nakase M, Alvarez AM, Adachi T, et al. Immunochemical and biochemical identification of the rice seed protein encoded by cDNA clone A3-12. *Biosci Biotechnol Biochem*. 1996;60:1031–1042.
150. Nakamura R, Matsuda T. Rice allergenic protein and molecular-genetic approach for hypoallergenic rice. *Biosci Biotech Biochem*. 1996;60:1215–1221.
151. Buchanan BB, Schurmann P, Decottignies P, Lozano RM. Thioredoxin: a multifunctional regulatory protein with a bright future in technology and medicine. *Arch Biochem Biophys*. 1994;314:257–260.
152. Matsuda T, Nakase M, Adachi T, et al. *Allergenic proteins in rice: strategies for reduction and evaluation.* Presented at the Symposium of Food Allergies and Intolerances, May 10-13, 1995, Bonn, Germany.
153. Bannon GA, Shin D, Maleki S, et al. Tertiary structure and biophysical properties of a major peanut allergen, implications for the production of a hypoallergenic protein. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999;118:315–316.
154. Burks AW, King N, Bannon GA. Modification of a major peanut

allergen leads to loss of IgE binding. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999;118:313–314.
155. Burks AW, Shin D, Cockrell G, et al. Mapping and mutational analysis of the IgE-binding epitopes on Ara h 1, a legume vicilin protein and a major allergen in peanut hypersensitivity. *Eur J Biochem*. 1997;245:334–339.
156. Stanley JS, King N, Burks AW, et al. Identification and mutational analysis of the immunodominant IgE binding epitopes of the major peanut allergen Ara h 2. *Arch Biochem Biophys*. 1997;342:244–253.
157. Bannon GA, Cockrell G, Connaughton C, et al. Engineering, characterization and in vitro efficacy of the major peanut allergens for use in immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001;124:70–72.
158. Rabjohn P, Helm EM, Stanley JS, et al. Molecular cloning and epitope analysis of the peanut allergen Ara h 3. *J Clin Invest*. 1999;103:535–542.
159. Rabjohn P, West CM, Connaughton C, et al. Modification of peanut allergen Ara h 3: effects on IgE binding and T cell stimulation. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;128:15–23.
160. King N, Helm R, Stanley JS, et al. Allergenic characteristics of a modified peanut allergen. *Mol Nutr Food Res*. 2005;49:963–971.
161. Hodgson E, Levi PE. *A Textbook of Modern Toxicology*. 2nd edn. Stamford, CT: Appleton and Lange; 1997.
162. Taylor S, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, et al. Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:24–30.
163. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, et al. A consensus protocol for the determination of the threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *Clin Exp Allergy*. 2004;34:689–695.
164. Bannon GA, Martino-Catt S. Application of current allergy assessment guidelines to next generation biotechnology derived crops. *J AOAC Int*. 2007;90:1492–1499.

Umbrales de reactividad a los alérgenos alimentarios*

Steve L. Taylor[1]

Jonathan O'B. Hourihane[2]

Joseph L. Baumert[1]

[1] *Department of Food Science and Technology and Food Allergy Research and Resource Program, University of Nebraska, Lincoln, NE, USA*

[2] *Department of Pediatrics and Child Health, University College Cork, Cork, Ireland*

Conceptos clave

- Existen dosis umbrales de los alérgenos alimentarios por debajo de las cuales los pacientes no reaccionan negativamente a los residuos de alimentos alérgenos.
- Las dosis umbrales varían considerablemente según el paciente.
- La mejor forma de determinar clínicamente las dosis umbrales es mediante provocaciones alimentarias doble ciegas, controladas con placebo, específicamente diseñadas.
- El conocimiento de las dosis umbrales individuales puede servir de guía a los pacientes a la hora de aplicar con eficacia las dietas de evitación.

Introducción

Las personas con alergias alimentarias deben seguir dietas de evitación de alimentos específicos. La mayoría de los alergólogos en la práctica clínica recomiendan a los pacientes con alergias alimentarias que se abstengan por completo de los alimentos alérgenos específicos y todos los preparados realizados a partir de ellos. Se presume que la dosis umbral del alimento implicado es cero y, por tanto, es necesaria la evitación completa. Desde una perspectiva práctica, este consejo es probablemente prudente, pero impone restricciones a los pacientes que pueden suponer una pesada carga. Las personas con alergias alimentarias reaccionan negativamente ante la exposición a pequeñas cantidades del alimento implicado [1,2], pero actualmente está bien documentado que estas personas tienen dosis umbrales por debajo de las cuales no experimentarán reacciones adversas [3,4]. Así pues, la evitación absoluta del alimento alérgeno quizás no sea tan esencial para muchos pacientes, aunque es posible que las decisiones que deben tomar en su día a día sean muy difíciles.

En última instancia, las evaluaciones individualizadas de umbrales podrían ser útiles para las personas alérgicas, sus médicos, la industria alimentaria y las agencias reguladoras gubernamentales con el fin de proteger la salud de estos consumidores. No obstante, la determinación de las dosis umbrales individuales no es aún una prueba clínica frecuente, y no hay consenso sobre el establecimiento de dosis umbrales obligatorias por debajo de las cuales no sería esperable que reaccionara la inmensa mayoría de una población de pacientes alérgicos a un alimento concreto, cacahuete, por ejemplo.

Definición de umbral

Una buena exposición sobre la utilidad del umbral presupone la existencia de una definición universal del término «umbral». En buena parte de la bibliografía clínica disponible, la dosis umbral se define operativamente como la dosis mínima capaz de provocar una reacción alérgica. Desde la perspectiva toxicológica y de valoración del riesgo, esta dosis se conocería como nivel más bajo de efectos adversos observados (LOAEL) o dosis de provocación mínima (DPM) que produce síntomas [3]. Sin embargo, desde la perspectiva de valoración del riesgo, la dosis umbral debería definirse de hecho como la mayor cantidad de alimento alérgeno que no causará reacción en las personas alérgicas a dicho alimento. Esta dosis se denominaría nivel de efectos adversos no observados (NOAEL). Por desgracia, en buena parte de la bibliografía clínica sobre relaciones entre dosis y respuesta de alimentos alérgenos, el NOAEL no se describe claramente.

Está claro que NOAEL y LOAEL pueden definirse de forma individual o poblacional. Para una persona es posible determinar experimentalmente ambos valores mediante pruebas de provocación realizadas en un entorno clínico un día determinado. Los NOAEL y LOAEL individuales pueden variar de un día a otro o de una estación a otra según muchos factores que no conocemos en su totalidad. Se han realizado pocos estudios comparativos de NOAEL y LOAEL individuales correspondientes a distintos momentos, aunque está bien descrito que los niños que dejan atrás su alergia alimentaria [5] y los pacientes sometidos a una inmunoterapia eficaz [6] se hacen más tolerantes a un alimento alérgeno. Sin duda, los NOAEL y LOAEL muestran una variación considerable entre las personas con una alergia alimentaria determinada. Los NOAEL individuales para el cacahuete, por ejemplo, en provocaciones clínicas controladas pueden oscilar desde 0,4 mg hasta quizás 10 g [7].

El umbral poblacional se define como la mayor cantidad del alimento alérgeno que no causará reacción al ponerse a prueba experimentalmente en una población definida de personas alérgicas. Ciertamente, esta definición presupone que es posible identificar y poner a prueba experimentalmente una población representativa que incluiría a algunas de las personas más sensibles (así definido por la dosis). Clínicamente, las estimaciones de umbrales poblacionales suscitan dudas si algunos pacientes, por ejemplo los que cuentan con antecedentes de reacciones graves, son excluidos del estudio del umbral clínico. Sin embargo, ciertos indicios clínicos indican que los pacientes alérgicos al cacahuete con antecedentes de reacciones graves no tienen dosis umbrales más bajas que aquellos con reacciones menos graves [7]. Es posible aproximarse a la obtención del umbral poblacional utilizando esos datos mediante una remodelación estadística de la relación entre dosis y respuesta con los umbrales individuales, preferiblemente de un gran número de pacientes. En este caso, el umbral se define como la cantidad de alimento

alérgeno que no causará reacción en una proporción especificada de la población alérgica. Estas definiciones distintas implican el uso de estrategias diferentes para determinar los umbrales, que tendrán diversos usos en las recomendaciones a pacientes, etiquetado de alimentos y regulación de la industria alimentaria.

Umbrales de sensibilización frente a provocación

Las reacciones alérgicas se producen en dos fases, sensibilización y provocación. Los umbrales pueden aplicarse a ambas [8]. En la fase de sensibilización, la persona susceptible desarrolla anticuerpos IgE específicos para el alérgeno en respuesta a la exposición a este. Como aún no se han producido reacciones alérgicas, el nivel de exposición al alimento alérgeno puede ser bastante elevado, por ejemplo, administración de fórmula de leche a un lactante. Sin embargo, la experiencia clínica indica, aunque no demuestra, que algunos lactantes se sensibilizan por la exposición a dosis mucho menores de los alimentos alérgenos a través de la leche materna, en la que el nivel de alérgenos queda restringido presuntamente a las pequeñas cantidades capaces de pasar del tubo digestivo materno a la leche [9]. La exposición cutánea a alérgenos alimentarios se ha visto implicada en la sensibilización en series retrospectivas de casos y controles [10], y los estudios animales han confirmado que esta es posible, especialmente a través de piel inflamada [11]. La presencia de cacahuetes en el domicilio es un factor de riesgo para la sensibilización alérgica al cacahuete incluso aunque este se excluya de la dieta, lo que indica que la sensibilización puede producirse por dosis bajas a través de la piel [12]. Conocemos muy poco sobre las dosis umbrales de sensibilización, y probablemente no sea ético reunir datos clínicos sobre los umbrales de sensibilización a alérgenos alimentarios frecuentes en personas.

Por tanto, este capítulo se dedicará a la exposición de la dosis umbral para la provocación. La DPM es la cantidad mínima de alimento alérgeno necesaria para provocar una reacción alérgica en una persona previamente sensibilizada. Estas personas con alergias alimentarias son las que llevan a cabo las dietas de evitación específicas y deben ser protegidas razonablemente por las prácticas de la industria alimentaria y las normas sobre etiquetado.

Determinación clínica de las dosis umbrales individuales

La provocación alimentaria oral doble ciega, controlada con placebo (PAODCCP), sigue siendo la prueba de referencia en el diagnóstico de alergia alimentaria [13,14]. La inclusión de dosis extremadamente pequeñas de alimentos alérgenos en las provocaciones ha sido habitual en la investigación durante más de una década [3,15]. Comenzar con dosis menores significa que la provocación será más prolongada, ya que esta debe continuar hasta que se consuma el equivalente a una ración razonable del alimento. Como mencionamos, aún no se han encontrado correlaciones entre pacientes que reaccionan en la provocación con dosis muy pequeñas y pacientes con antecedentes de reacciones graves. Sin duda, no se han descrito reacciones graves a las dosis más pequeñas utilizadas en la provocación en ninguno de los estudios más citados que emplearon dosis iniciales pequeñas, y la inclusión de dosis bajas, por ejemplo 1 mg o incluso menos de proteína de cacahuete, se está convirtiendo en la norma, especialmente desde la aparición de los estudios sobre inducción de tolerancia a alérgenos alimentarios. En estos estudios, el criterio de valoración clínico de un umbral de provocación durante la PAODCCP es relativamente fácil de demostrar, comparado con la prueba de que se tolera la exposición a cantidades mayores en un entorno comunitario no controlado (o incluso que simplemente se sobrevive). Por tanto, parece ser que la inclusión de dosis muy pequeñas en las PAODCCP ha aumentado aún más la seguridad de las provocaciones alimentarias respecto a los intereses clínicos y de investigación.

Las PAODCCP con dosis pequeñas son actualmente muy habituales y la mayoría sigue los protocolos de consenso desarrollados contando con los interesados de la comunidad médica, industrial y reguladora [16]. Estas provocaciones se realizan exactamente del mismo modo que las provocaciones alimentarias «normales». Una consideración fundamental ha sido la determinación de criterios de resultado definitivo. Los síntomas subjetivos, como no cooperación (especialmente en niños), dolor abdominal o prurito, son fáciles de provocar, pero resulta difícil cuantificarlos de forma constante entre los investigadores clínicos. Los umbrales de síntomas subjetivos parecen ser menores que los correspondientes a síntomas objetivos [15,17]. La comparación de pacientes aparentemente similares en estudios parecidos o idénticos de distintos países sería difícil de no estar estandarizados los criterios para poner fin a una provocación. Se ha acordado que la mayoría de las provocaciones con dosis pequeñas, especialmente en adultos, deberían continuar hasta provocar síntomas objetivos, como urticaria o angioedema. Los síntomas subjetivos deben ser registrados minuciosamente, y aquellos más significativos, por ejemplo dolor abdominal en lactantes y niños en particular, a menudo se consideran un motivo

suficiente para poner fin a la prueba [16]. Sin embargo, como sucede en otras provocaciones alimentarias diagnósticas, las provocaciones con dosis pequeñas deben interrumpirse antes de que aparezcan signos más importantes, sibilancias, por ejemplo. En pocas palabras, los estudios de provocación con dosis pequeñas añaden hasta tres-cuatro dosis extra al inicio de la prueba, pero, una vez ingeridas con seguridad las dosis pequeñas, no hay nada en estos estudios que resulte más complejo que cualquier otra provocación alimentaria oral diagnóstica.

Siempre nos quedará la duda de si los voluntarios de estudios de investigación se han autoseleccionado y si es probable que existan personas más sensibles que no se ofrezcan voluntarias. Además, las personas que acceden a someterse a una provocación, ya sea por motivos clínicos o para estudios de investigación, deben contar con un estado de salud óptimo en el momento de la prueba, de modo que los efectos del asma, la reactividad al polen o el uso de fármacos como inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECA) se eliminan de la provocación de un modo que no es posible eliminar de las exposiciones a alérgenos en la comunidad [18]. Antes de la prueba hay que evaluar la estabilidad de las vías respiratorias mediante la determinación de la tasa de flujo espiratorio máximo, FEV_1, en una espirometría estándar. Los medicamentos habituales que podrían afectar a la inducción de una reacción alérgica durante la prueba, como antihistamínicos, deben suspenderse correctamente antes de la misma [16].

La gravedad de las reacciones previas en la anamnesis no fue un criterio de exclusión en el primer estudio de umbrales en 14 pacientes alérgicos al cacahuete [15], y actualmente hay datos publicados sobre más de 450 provocaciones con cacahuetes en dosis pequeñas en personas, incluyendo 40 individuos calificados de «reactivos graves» [7,15,18]. Taylor et al. [7] describieron provocaciones con dosis pequeñas en pacientes con distinta reactividad clínica, de modo que, aun con las limitaciones de la motivación en las provocaciones de la investigación en voluntarios, adultos y niños, hasta la fecha, el conjunto de la reactividad clínica ha estado bien representado en las provocaciones con dosis pequeñas.

El uso de protocolos estandarizados es esencial para comparar directamente los estudios de provocación, ya que el resultado de los mismos puede verse afectado por factores tales como el uso de distintos vehículos para las provocaciones [19] o tipos diferentes del alérgeno, por ejemplo, huevo crudo o cocinado, harina de cacahuete desgrasada o cacahuetes tostados, y otros [3]. Aunque hay que tener en cuenta estos factores, se han desarrollado relaciones estadísticas de dosis y distribución para pacientes en la población de alérgicos al cacahuete a partir de múltiples estudios de provocación gracias a normalizar las dosis de provocación de forma constante, con cacahuete entero o proteína de cacahuete [7,20]. La versión del alimento procesado utilizada en la provocación podría ser más importante en el caso de la leche y el huevo que en el del cacahuete. Estudios clínicos recientes han documentado que muchos pacientes alérgicos a la leche y el

huevo se hacen tolerantes a versiones hervidas de ambos antes de desarrollar la tolerancia a estos alimentos en formas sujetas a un menor grado de procesamiento por calor [21,22]. Aunque estos estudios clínicos no estaban diseñados para determinar umbrales comparativos, la dosis umbral de la leche o el huevo hervidos era claramente mayor que la correspondiente a versiones sometidas a menos calor de estos alimentos.

A menudo es necesario repetir las provocaciones con alimentos en niños para asegurar la persistencia o resolución de la alergia alimentaria. La experiencia clínica pediátrica indica que se toleran cantidades crecientes del alérgeno a medida que se logra la tolerancia oral, lo que apunta a un cambio en las dosis umbrales individuales, pero este tema no ha sido evaluado formalmente. Las variaciones de los umbrales a lo largo del tiempo tampoco han sido investigadas exhaustivamente; unos pocos artículos plantean que no hay cambios sustanciales en los adultos [15,23]. Sin duda, cabe esperar que el aumento de las dosis umbrales individuales sea más frecuente en los niños para determinados alimentos (leche, huevo y soja) que para otros (cacahuete y frutos secos).

Correlatos clínicos de los umbrales de reactividad

Hoy en día, las concentraciones séricas de IgE específicas de alérgeno y el tamaño del habón en las pruebas intraepidérmicas se usan ampliamente en la práctica clínica para evaluar el progreso de la adquisición de tolerancia oral en pacientes pediátricos y determinar los momentos idóneos para las pruebas de provocación de confirmación [24,25]. Además, un estudio holandés [26] describió que nueve personas con la dosis de provocación más pequeña de cacahuete (0,1-1 mg de harina de cacahuete) mostraban una cifra de IgE específica de cacahuete mediana (44 kU_A/l) más alta que tres personas cuyo umbral era mayor (> 10 mg; IgE específica de cacahuete: 4,7 kU_A/l, $p = 0,018$). Así pues, parece haber cierta correlación entre la cifra de las concentraciones séricas de IgE específica de alérgeno y las dosis umbrales individuales. Sin embargo, no ha sido posible obtener una correlación sólida entre concentraciones séricas de IgE específicas de alérgenos o tamaños del habón en las pruebas intraepidérmicas y gravedad de las reacciones referidas ni, aún más importante, de las exposiciones futuras, posiblemente porque en las exposiciones comunitarias intervienen muchos otros factores [18]. Los estudios diseñados para evaluar específicamente la reactividad con dosis pequeñas han comenzado a cambiar esta idea. Un estudio británico ha mostrado una correlación moderada inversa entre concentraciones de IgE específicas de cacahuete y el índice de la reacción inducida en la provocación, que resulta más sólida en adultos que en niños [18,27]. Wensing et al. [28] describieron que las personas con reacciones moderadas o graves ante la exposición al cacahuete en la comunidad reaccionaban (con síntomas fundamentalmente subjetivos) a dosis significativamente menores de cacahuete durante las PAODCCP con dosis pequeñas que las personas cuyas reacciones previas habían sido leves ($p = 0,027$). Por el contrario, Hourihane et al. [29] apenas encontraron pequeñas correlaciones entre la gravedad «comunitaria» y «de la provocación» cuando se incluyó una estimación de la dosis del alérgeno en la valoración de la gravedad de la reacción. Parece plausible que la inclusión de dosis muy pequeñas en las provocaciones mejore la información obtenida de esta prueba, y que podría desarrollarse el uso de las concentraciones de IgE específica de alérgeno para predecir la gravedad de las reacciones en las provocaciones con cacahuete. Esta asociación tiene que ser demostrada para otros alérgenos alimentarios, y es posible que la relevancia de las concentraciones de IgE específica de alérgeno quede limitada a la interpretación de los estudios de provocación con dosis pequeñas, más que sustituirlos. Hasta donde sabemos, no hay datos suficientes hasta la fecha sobre las relaciones entre DPM y componentes proteicos individuales de los principales alimentos alérgenos estudiados, como Ara h 2 en el cacahuete o Gal d 1 en el huevo.

Dosis de provocación mínima de alimentos específicos

Las provocaciones alimentarias orales, a menudo PAODCCP, se realizan con frecuencia como parte del estudio diagnóstico clínico en pacientes con sospecha de alergia alimentaria [13]. En la prueba clínica recomendada, la dosis inicial de las provocaciones diagnósticas se describe como menor a la que el paciente considera necesaria para producir síntomas [13]. Así pues, la selección de la dosis inicial en las PAODCCP diagnósticas implica juicio y experiencia considerables por parte del médico. En la práctica clínica habitual, las dosis de provocación clásicas solían comenzar por 500 mg del alimento concreto [30]. Las reacciones descritas a la primera dosis oscilaban entre el 17% para el pescado y el 55% en el caso de la leche [30], de modo que, claramente, la DPM estaba en una dosis no definida por debajo de 500 mg. Además, el 11% de los pacientes presentaban reacciones graves a la dosis inicial de 500 mg [30], lo que quizás fuera indicativo de que la dosis inicial era considerablemente mayor que la DPM del paciente. Otros autores han publicado reacciones graves similares ante la dosis inicial en una PAODCCP diagnóstica cuando se empezaba con dosis más altas [31]. Hace menos tiempo se han descrito unos cuantos pacientes con reacciones graves a las primeras dosis de provocación de 0,1 ml para la proteína de leche de vaca, 5 mg para la proteína de huevo y 28 mg para la proteína de trigo [32], y solo 20 mg en el caso del cacahuete [33].

Por el contrario, la mitad o más de las personas alérgicas tenían DPM de 600 mg o incluso mayores, hasta 8 g [30]. Otros grupos han descrito resultados similares [7,34] al compartir experiencias clínicas con grandes números de pacientes sometidos a PAODCCP diagnósticas y en los resultados de varios estudios de inmunoterapia para la alergia al cacahuete [35-37]. Esto puede interpretarse como indicativo de que la mayoría de las personas con alergias alimentarias probablemente experimenten algo más que síntomas leves solo cuando se exponen a alimentos que hayan sido contaminados de forma importante o estén mal etiquetados.

Es esencial destacar que existen pacientes excepcionalmente sensibles. Se han descrito pacientes con DPM inferiores a 1 mg para la leche, cacahuete y huevo, especialmente en lactantes [7]. La proporción de pacientes con DPM individuales que están muy por debajo de la dosis inicial habitual usada en las PAODCCP diagnósticas (< 100 mg) es desconocida para muchos alérgenos alimentarios. En el caso del cacahuete, la bibliografía clínica contiene valores umbrales de 489 personas alérgicas, de las cuales cerca del 20-30% presentan reacciones objetivas con dosis menores de la dosis inicial habitual de 100 mg. La identificación de estos pacientes podría ser bastante importante, ya que cabe esperar que estas personas tengan el máximo riesgo ante la exposición a alimentos contaminados con residuos mínimos del alimento en cuestión.

Se han realizado estudios clínicos usando provocaciones con dosis pequeñas de cacahuete [7,15,17,27,28,33,35-44], leche [34,45-59], huevo [34,38,45,46,49,57,60-64], avellana [65,66], soja [54,67-69], trigo [70-72], mostaza [73-75], gamba [38,76], semilla de sésamo [34,77-79], pescado [80,81], apio [82] y altramuz [83-85] con múltiples fines, incluidos diagnóstico, determinación del umbral y evaluación de distintos tratamientos. Estos distintos estudios publicados incluyen un número suficiente de pacientes para permitir la determinación de una dosis umbral poblacional con un grado de certeza razonable. La tabla 6.1 presenta el número de personas cuyas dosis umbrales individuales están publicadas en varios estudios de provocación con dosis pequeñas para todos esos alimentos. De esta tabla se desprende que las DPM individuales parecen ser bastante variables, con dosis mínimas de alimento alérgeno observadas como desencadenante de una reacción objetiva, en algún paciente, que oscilan desde 0,1 mg para la proteína de cacahuete hasta 4.600 mg en el caso de la gamba. Se van a publicar los umbrales poblacionales de estos alimentos, excepto el apio y el pescado, que no cuentan con los datos necesarios [86].

Tabla 6.1

Intervalo de dosis umbrales individuales para personas con alergias alimentarias.

Alimento alérgeno	N.° total de pacientes con síntomas objetivos	DPM más baja (mg de proteína)	DPM más alta (mg de proteína)	Referencias bibliográficas
Cacahuete	489	0,1	7.900	7,15,17,27,28,33,35-44
Leche de vaca	222	3,3	13.000	34,45-49
Huevo	110	0,21	7.700	34,38,45,46,49,57,60-64
Avellana	41	1	1.400	65,66
Soja	43	88	27.000	54,67-69
Trigo	37	2,6	2.500	70-72
Mostaza	33	0,26	240	73-75
Gamba	25	4.600	74.000	38,76
Semilla de sésamo	21	1	3.100	34,77-79
Pescado	15	10,2	1.300	80,81
Apio	12	14	560	82
Altramuz	9	50	3.150	83-85

DPM, dosis de provocación mínima (LOAEL) expresada en mg de proteína total procedente del alimento alérgeno.

La interpretación de estos datos para determinar los umbrales poblacionales se ve complicada por muchos factores. El uso de una población de estudio que sea representativa de todo el conjunto transversal de personas alérgicas a un alimento concreto debería ser una característica esencial en la determinación de los umbrales poblacionales. Las recopilaciones de experiencias con la provocación diagnóstica indican que la mayoría de los

pacientes con alergias alimentarias tienen dosis umbrales individuales por encima de la dosis inicial típica de 100 mg usada en las provocaciones diagnósticas [7,30,31]. Un análisis de las investigaciones revisadas en la tabla 6.1 indica que los estudios de provocación con dosis pequeñas parecen incluir un predominio de pacientes con dosis umbrales individuales bajas. Esta observación no es sorprendente, porque el uso de dosis pequeñas en las provocaciones diagnósticas está determinado habitualmente por las reacciones referidas por el paciente a la ingesta de cantidades pequeñas [13,30], pero indica que quizás estas personas no sean representativas de toda la población alérgica a un alimento concreto. No obstante, este factor probablemente resultará menos importante cuando contemos con datos de umbrales individuales procedentes de grupos mayores de pacientes, estudiados con PAODCCP estandarizadas internacionalmente.

Otros factores complican la búsqueda de datos sobre dosis umbrales individuales que son necesarias para construir una base de datos poblacional sólida con el fin de establecer umbrales poblacionales a partir de los resultados ya publicados. En muchos casos, los LOAEL sí están reseñados, pero los NOAEL no lo están o hay que deducirlos del estudio. Las dosis están descritas como dosis discretas en algunos y como dosis acumuladas en otros. Aún más importante, los materiales de la provocación no son constantes y tienen que normalizarse. Por ejemplo, los cacahuetes contienen aproximadamente un 25% de proteínas, mientras que la harina de cacahuete consiste en cerca de un 50% de proteínas. En algunos estudios, las respuestas subjetivas, como el síndrome de alergia oral, fueron los criterios utilizados como respuesta positiva [28,65], mientras que en otros, los LOAEL se reseñaron de acuerdo con reacciones objetivas [7,27]. Típicamente, las estimaciones de umbrales poblacionales se han basado en NOAEL y LOAEL para síntomas objetivos [7].

Una estrategia de evaluación de seguridad determinista basada en distribuciones de probabilidad binomiales ha sido considerada otra forma de estimar el umbral poblacional [8]. En esta prueba, 29 pacientes alérgicos a un alimento determinado se someten a una provocación con dosis pequeñas para identificar la dosis por debajo de la cual ninguno de los 29 sufre una reacción adversa. Entonces, la teoría de la probabilidad binomial permite concluir que hay un 95% de certeza de que menos del 10% de esta población de personas con alergias alimentarias reaccionará a la ingesta de esta dosis del alimento concreto [8]. Si se estudia un número más alto de pacientes, la potencia aumenta; por ejemplo, 58 personas darán una probabilidad del 95% de que < 5% reaccionarán [87]. Por supuesto, el grupo de 29 personas debe ser representativo de toda la población alérgica. Esta estrategia permite la posibilidad de que un porcentaje pequeño y definido de los pacientes alérgicos a ese alimento reaccionen a la ingesta de esta dosis, y esta posibilidad podría considerarse demasiado alta por parte de reguladores, fabricantes y pacientes. La evaluación del riesgo cuantitativo basada en el modelo estadístico de distribución de dosis a partir de datos reunidos de

varios estudios se está convirtiendo en la estrategia preferida para determinar el umbral poblacional [8]. Es importante señalar que, en los datos de modelos de distribución de dosis del umbral del cacahuete, la elección del modelo estadístico de distribución de dosis no era un factor importante cuando existían datos de un gran número de personas [7]. Actualmente no hay justificación biológica a favor de un modelo de distribución de dosis respecto a otro, de modo que es importante examinar cuidadosamente la curva de distribución en relación con las DPM individuales para seleccionar el modelo de distribución de dosis que encaje mejor. La figura 6.1 presenta un ejemplo de una relación estadística de distribución de dosis usando datos procedentes de 450 personas alérgicas al cacahuete [7].

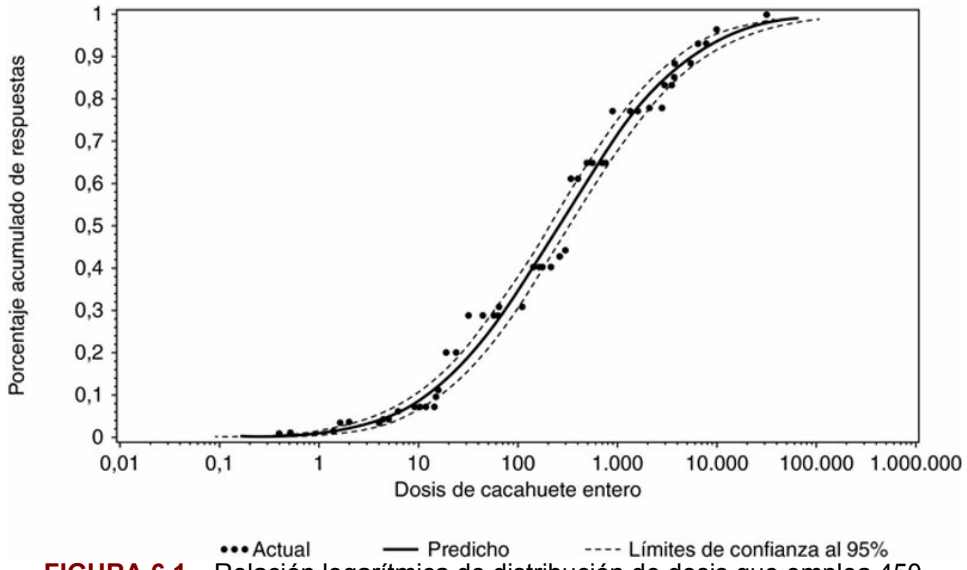


FIGURA 6.1 Relación logarítmica de distribución de dosis que emplea 450 umbrales individuales para el cacahuete con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%. Nota: Los cacahuetes contienen cerca de un 25% de proteína de cacahuete.

Utilidad de los umbrales individuales para la reactividad

El conocimiento de la dosis umbral de un paciente individual permite que el alergólogo aporte consejos más útiles. Aunque todos los pacientes con alergias alimentarias deberían seguir dietas de evitación, se cree que los pacientes con dosis umbrales comparativamente bajas presentan más riesgo, porque la exposición a pequeñas cantidades residuales de los alimentos alérgenos tiene más probabilidad de provocar una reacción adversa. Estas personas deben tener una cautela extrema, porque los utensilios, recipientes y aceite de cocinar compartidos podrían transferir cantidades mínimas (miligramos) del alimento alérgeno. Incluso besar a alguien que ha consumido ese alimento puede suponer un riesgo [88,89].

Las provocaciones alimentarias orales con dosis pequeñas permiten determinar la dosis umbral individual para la reactividad a través de la ingesta. Anecdóticamente, hay personas alérgicas que también han reaccionado ante la exposición a cantidades muy bajas de alimentos alérgenos a través de otras vías, como contacto de la piel con residuos de alimentos o superficies de la cocina, inhalación de vapores durante el cocinado de los alimentos, y exposición al polvo en cabinas de aviones [3,90,91]. Las vías de exposición distintas de la oral, inhalación o contacto con la piel, por ejemplo, pueden ser comparativamente más sensibles, aunque no han sido estudiadas en su totalidad. Así pues, es posible que el conocimiento de la dosis umbral oral solo tenga una utilidad limitada a la hora de aconsejar sobre otras vías de exposición. No obstante, sabemos que un mínimo contacto cutáneo con cacahuetes casi nunca causa reacciones más allá de síntomas cutáneos leves [92], pero, si las personas alérgicas al pescado inhalan sus vapores durante el cocinado, a menudo desarrollan sibilancias, posiblemente debido a la exposición bronquial directa.

En ocasiones, lactantes y niños superan sus alergias alimentarias al cumplir años, aparentemente gracias al desarrollo de tolerancia oral [93]. Esto resulta especialmente cierto para las alergias a la leche, el huevo, la soja y el trigo [93]. Los umbrales individuales de estos niños parecen ir aumentando hasta que son capaces de tolerar raciones habituales de estos alimentos. Así pues, resulta tentador especular que esas personas con dosis umbrales individuales muy bajas tendrán menos probabilidad de dejar atrás su alergia al crecer o requerirán más tiempo para que esto suceda.

Al menos en un estudio [28], las personas con antecedentes de alergias alimentarias graves tenían dosis umbrales individuales significativamente menores. Quizás esto no debería sorprendernos, porque la exposición a pequeñas cantidades del alimento alérgeno probablemente provocará reacciones en esas personas y parece probable que la exposición involuntaria a dosis grandes cause manifestaciones más graves. Por su vulnerabilidad a

dosis pequeñas de alérgenos no patentes, las personas con dosis umbrales comparativamente bajas serán, probablemente, los pacientes que más se beneficiarán de llevar consigo adrenalina preparada. En Europa, donde la prescripción de adrenalina no es la consecuencia inevitable de una revisión médica, como sí parece serlo en América del Norte, la reactividad a dosis bajas es ciertamente una consideración a favor de la prescripción de adrenalina [94]. Sin embargo, en otros estudios [29], la correlación entre la gravedad de las reacciones sufridas en la comunidad y las presentadas en las provocaciones con dosis pequeñas fue escasa. Las dosis correspondientes a las reacciones producidas en la comunidad son ciertamente no controladas y podrían afectar a los intentos de establecer dichas correlaciones. Estas observaciones sí apuntan a la utilidad de la prudencia clínica en las decisiones sobre el acceso a la adrenalina.

Anecdóticamente, las familias sí valoran el conocimiento de las DPM de sus hijos, porque les ayuda en la valoración del riesgo cotidiano. La calidad de vida relacionada con las alergias alimentarias se ve afectada notablemente por la incertidumbre. Se ha demostrado que todos los niños que fracasan en una prueba de provocación (al reaccionar durante la misma) tienen una mejoría significativa en la calidad de vida en alergias alimentarias (CVAA) después de la provocación. A pesar de la necesidad de mantener las precauciones, las repercusiones emocionales y sociales de su alergia alimentaria disminuyen [95,96]. Algunos alergólogos están empezando a jerarquizar sus recomendaciones sobre el rigor relativo de la evitación a alérgenos alimentarios basándose en la identificación de las DPM. Sin embargo, esta estrategia no ha sido estudiada sistemáticamente y en el momento actual no es posible recomendar su adopción de forma más generalizada.

Industria alimentaria y usos reguladores de la información sobre umbrales

Por desgracia, aún no hay consenso científico y regulador que permita el establecimiento de niveles umbrales poblacionales. El motivo principal de la falta de consenso es la ausencia global de datos debido al número de pacientes, relativamente bajo, con dosis umbrales individuales conocidas y publicadas generadas en estudios de provocación a ciegas con dosis pequeñas. No obstante, en los últimos años se ha producido un avance considerable, en parte debido al uso de provocaciones con dosis pequeñas en los estudios de inmunoterapia oral. Actualmente existen suficientes datos, particularmente para el cacahuete, la leche, el huevo y la avellana, y han comenzado las argumentaciones con vistas a alcanzar un consenso, especialmente en Australia y Europa.

Las entidades reguladoras gubernamentales podrían hacer un uso eficaz de los umbrales poblacionales. Estas entidades tienen la responsabilidad de asegurar la seguridad de los alimentos en cada país o región. Sin duda, los alérgenos principales no declarados en alimentos envasados deberían considerarse peligros potenciales para la salud de los consumidores con esa alergia alimentaria. En algunos países (EE. UU., Canadá y Australia) es frecuente la retirada de productos del mercado por alérgenos no declarados. Actualmente, un alérgeno en cualquier grado no declarado puede motivar la retirada, que en algunos casos se consideraría una respuesta excesiva. Con el establecimiento de umbrales poblacionales, las ejecuciones podrían centrarse en productos con alérgenos no declarados en niveles que probablemente superen esos umbrales.

La industria alimentaria tiene la responsabilidad de mantener un control eficaz de los alérgenos en los centros de fabricación con el fin de garantizar la seguridad de los consumidores alérgicos. Sin embargo, la eficiencia económica dicta el uso de equipos y centros compartidos para formulaciones más y menos alérgenas. El establecimiento de umbrales poblacionales permitiría a la industria alimentaria establecer directrices uniformes y correctas con vistas a la evaluación de la eficacia de sus programas de control de alérgenos. Actualmente existen métodos que permiten la detección de residuos de muchos alimentos con frecuencia alérgenos a un nivel de partes por millón (ppm) o microgramos por gramo [97]. Estos métodos suelen servir para confirmar el saneamiento de las fábricas. Sin embargo, el establecimiento y la adopción de umbrales poblacionales asegurarían que estos métodos son suficientes para mitigar posibles riesgos derivados del contacto cruzado entre alérgenos.

El uso de advertencias en el etiquetado (p. ej., «puede contener cacahuete») ha proliferado últimamente en los alimentos envasados. Muchos alimentos llevan esas etiquetas incluso aunque no sea posible detectar en ellos restos de

alérgenos [98]. A los consumidores con alergias alimentarias hay que aconsejarles que se abstengan de los productos que muestren esas advertencias, pero los datos científicos indican que estos consumidores (y posiblemente también sus médicos) están ignorando cada vez más dichas notificaciones [98]. Estas advertencias del etiquetado son voluntarias y las empresas usan criterios muy diferentes para la inserción de tales notificaciones en los envases. Las entidades reguladoras podrían emplear los umbrales poblaciones como bases de criterios de uso de las notificaciones de advertencia en el etiquetado. Esas acciones probablemente pondrían fin al uso incontrolado de dichas advertencias y mejorarían la calidad de vida de los consumidores con dietas de evitación restringidas.

En el mercado de muchos países también están apareciendo productos «sin alérgenos». El uso de este etiquetado es voluntario y no está bien regulado en la mayoría de los casos. Aunque los consumidores probablemente creen que en esos productos no existen restos del alimento alérgeno, esta presunción no está documentada como un hecho en la mayoría de ellos. El establecimiento de umbrales poblacionales podría aportar el fundamento de los productos «sin alérgenos». El empleo de etiquetado sin gluten en los productos para el beneficio de pacientes con celiaquía es un buen ejemplo del uso de ese etiquetado y su regulación. Aunque las normas reguladoras para los productos sin gluten son ligeramente variables en distintas partes del mundo, parece estar produciéndose un consenso en el sentido de que < 20 ppm de gluten es una cifra razonable y segura para la inmensa mayoría de los pacientes celíacos [99]. Así pues, el establecimiento de un umbral regulador poblacional basado en la ciencia clínica ha permitido el desarrollo prudente de un segmento de mercado sin gluten que beneficia a estos pacientes. Aún queda por ver si esto puede adaptarse a las situaciones, con posible mortalidad inmediata, de alergias alimentarias mediadas por IgE, aunque en algunos países con escasa vigilancia reguladora se comercializan actualmente productos sin lácteos, sin cacahuete o incluso sin alérgenos.

Conclusiones

Las provocaciones diagnósticas en las alergias alimentarias permiten a los médicos determinar las dosis umbrales individuales de los pacientes. Por el momento, la mayoría de los pacientes con alergias alimentarias no conocen su dosis umbral, porque esta determinación solo puede hacerse en unas pocas clínicas de alergias. El conocimiento de las dosis umbrales individuales podría permitir a los médicos ofrecer consejos más completos a los pacientes alérgicos en lo que respecta a su vulnerabilidad relativa a restos no patentes de alimentos alérgenos, pero esta estrategia clínica aún no ha sido evaluada sistemáticamente. La determinación clínica de un gran número de dosis umbrales individuales está comenzando actualmente a permitir estimaciones de los umbrales poblacionales para algunos alimentos alérgenos, utilizando los modelos estadísticos oportunos. La industria alimentaria y las entidades reguladoras también podrían aprovechar la información sobre dosis umbrales poblacionales para mejorar las normas referentes al etiquetado, prácticas y programas de control de alérgenos.

Bibliografía

1. Gern JE, Yang E, Evrard HM, Sampson HA. Allergic reactions to milk-contaminated "nondairy" products. *N Engl J Med*. 1991;324:976–979.
2. Yman IM. Detection of inadequate labelling and contamination as causes of allergic reactions to food. *Acta Aliment Hung*. 2004;33:347–357.
3. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, et al. Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:24–30.
4. Hefle SL, Taylor SL. How much food is too much? Threshold doses for allergenic foods. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2002;2:63–66.
5. Savage JH, Kaeding AJ, Matsui EC, Wood RA. The natural history of soy allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:683–686.
6. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:558–573.
7. Taylor SL, Moneret-Vautrin DA, Crevel RWR, et al. Threshold dose for peanut: risk characterization based upon diagnostic oral challenge of a series of 286 peanut-allergic individuals. *Food Chem Toxicol*. 2010;48:814–819.
8. Crevel RWR, Briggs D, Hefle SL, Knulst AC, Taylor SL. Hazard characterisation in food allergen risk assessment: the application of statistical approaches and the use of clinical data. *Food Chem Toxicol*. 2007;45:691–701.
9. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med*. 2003;348:977–985.
10. Strid J, Hourihane J, Kimber I, Callard R, Strobel S. Disruption of the stratum corneum allows potent epicutaneous immunization with protein antigens resulting in a dominant systemic Th2 response. *Eur J Immunol*. 2004;34:2100–2109.
11. Adel-Patient K, Ah-Leung S, Bernard H, Durieux-Alexandrenne C, Créminon C, Wal J-M. Oral sensitization to peanut is highly enhanced by application of peanut extracts to intact skin, but is prevented when CpG and cholera toxin are added. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;143:10–20.
12. Fox AT, Sasieni P, du Toit G, Syed H, Lack G. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:417–423.
13. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82:986–997.
14. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al.

Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods—position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 2004;59:690–697.
15. Hourihane JO'B, Kilburn SA, Nordlee JA, Hefle SL, Taylor SL, Warner JO. An evaluation of the sensitivity of subjects with peanut allergy to very low doses of peanut protein: a randomized, double-blind, placebo-controlled food challenge study. *J. Allergy Clin Immunol*. 1997,;100:596–600.
16. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, et al. A consensus protocol for the determination of the threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *Clin Exp Allergy*. 2004;34:689–695.
17. Flinterman AE, Pasmans SG, Hoekstra MO, et al. Determination of no-observed-adverse-effect levels and eliciting doses in a representative group of peanut-sensitized children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:448–454.
18. Hourihane JO'B, Knulst AC. Thresholds of allergenic proteins in foods. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005;207:S152–S156.
19. Grimshaw KEC, King RM, Nordlee JA, Hefle SL, Warner JO, Hourihane JO'B. Presentation of allergen in different food preparations affects the nature of the allergic reaction—a case series. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1581–1585.
20. Taylor SL, Crevel RWR, Sheffield D, Kabourek J, Baumert J. Threshold dose for peanut: risk characterization based upon published results from challenges of peanut-allergic individuals. *Food Chem Toxicol*. 2009;47:1198–1204.
21. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:342–347.
22. Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:977–983.
23. van der Zee JA, Wensing M, Penninks AH, Bruijnzeel-Koomen CAF, Knulst AC, eds. *Threshold Levels in Peanut and Hazelnut Allergic Patients do not Change Over Time*. Paris: Proceedings of XXII Congress of European Academy of Allergology and Clinical Immunology; 2003.
24. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:805–819.
25. Roberts G, Lack G. Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1291–1296.
26. Peeters KA, Koppelman SJ, van Hoffen E, et al. Does skin prick test reactivity to purified allergens correlate with clinical severity of peanut allergy? *Clin Exp Allergy*. 2007;37:108–115.
27. Lewis SA, Grimshaw KEC, Warner JO, Hourihane JO'B. The

promiscuity of immunoglobulin E binding to peanut allergens, as determined by Western blotting, correlates with the severity of clinical symptoms. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:767–773.
28. Wensing M, Penninks AH, Hefle SL, Koppelman SJ, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Knulst AC. The distribution of individual threshold doses eliciting allergic reactions in a population with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:915–920.
29. Hourihane JO'B, Grimshaw KEC, Lewis SA, et al. Does severity of low-dose, double-blind, placebo-controlled food challenges reflect severity of allergic reactions to peanut in the community? *Clin Exp Allergy*. 2005;35:1227–1233.
30. Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:582–586.
31. Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1164–1168.
32. Rolinck-Werninghaus C, Niggemann B, Grabenhenrich L, Wahn U, Beyer K. Outcome of oral food challenges in children in relation to symptom-eliciting allergen dose and allergen-specific IgE. *Allergy*. 2012;67:951–957.
33. Wainstein BK, Studdert J, Ziegler M, Ziegler JB. Prediction of anaphylaxis during peanut food challenge: usefulness of the peanut skin prick test (SPT) and specific IgE level. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:603–611.
34. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, et al. Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies: evaluation by double-blind or single-blind placebo-controlled oral challenges. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1046–1051.
35. Leung DYM, Sampson HA, Yunginger JW, et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med*. 2003;348:986–993.
36. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DYM. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90:256–262.
37. Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:744–751.
38. Atkins FM, Steinberg SS, Metcalfe DD. Evaluation of immediate adverse reactions to foods in adult patients II. A detailed analysis of reaction patterns during oral food challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;75:356–363.
39. Anagnostou K, Islam S, King Y, Deighton J, Clark AT, Ewan PW. Induction of tolerance in severe peanut allergy. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:1954.

40. Clark AT, Islam S, King Y, Deighton J, Anagnostou K, Ewan PW. Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy. *Allergy*. 2009;64:1218–1220.
41. Clark AT, King Y, Islam S, Anagnostou K, Deighton J, Ewan PW. The study of tolerance to oral peanut (STOP). *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1995.
42. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:191–197.
43. Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:83–91.
44. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, et al. Oral rush desensitization in peanut allergy: a case report. *Dig Dis Sci*. 2006;51:471–473.
45. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy*. 2007;62:1261–1269.
46. Norgaard A, Bindslev-Jensen C. Egg and milk allergy in adults: diagnosis and characterization. *Allergy*. 1992;47:503–509.
47. Caminiti L, Passalacqua G, Barberi S, et al. A new protocol for specific oral tolerance induction in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30:443–448.
48. Patriarca G, Buonomo A, Roncallo C, et al. Oral desensitisation in cow milk allergy: immunological findings. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2002;15:53–58.
49. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2007;39:12–19.
50. Longo G, Barbi E, Berti I, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:343–347.
51. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:1154–1160.
52. Lam HY, van Hoffen E, Michelsen A, et al. Cow's milk allergy in adults is rare but severe: both casein and whey proteins are involved. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:995–1002.
53. Hill DJ, Ford RPK, Shelton MJ, Hosking CS. A study of 100 infants and young children with cow's milk allergy. *Clin Rev Allergy*. 1984;2:125–142.
54. Fiocchi A, Travaini M, D'Auria E, Banderali G, Bernardo L, Riva E. Tolerance to a rice hydrolysate formula in children allergic to cow's

milk and soy. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1576–1580.
55. Baehler P, Chad Z, Gurbindo C, Bonin AP, Bouthillier L, Seidman EG. Distinct patterns of cow's milk allergy in infancy defined by prolonged, two-stage double-blind, placebo-controlled food challenges. *Clin Exp Allergy*. 1996;26:254–261.
56. Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Pasmans SGMA. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy*. 2006;61:370–374.
57. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Aksoy A, Baki A, Gedik Y. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:1027–1035.
58. Devenney I, Norrman G, Oldæus G, Strömberg L, Fälth-Magnusson K. A new model for low-dose food challenge in children with allergy to milk or egg. *Acta Paediatr*. 2006;95:1133–1139.
59. Høst A, Samuelsson E-G. Allergic reactions to raw, pasteurized, and homogenized/pasteurized cow milk: a comparison. *Allergy*. 1988;43:113–118.
60. Benhamou AH, Zamora SA, Eigenmann PA. Correlation between specific immunoglobulin E levels and the severity of reactions in egg allergic patients. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:173–179.
61. Caffarelli C, Cavagni G, Giordano S, Stapane I, Rossi C. Relationship between oral challenges with previously uningested egg and egg-specific IgE antibodies and skin prick tests in infants with food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95:1215–1220.
62. Knight AK, Shreffler WG, Sampson HA, et al. Skin prick test to egg white provides additional diagnostic utility to serum egg white-specific IgE antibody concentration in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:842–847.
63. Unsel M, Sin AZ, Ardeniz O, et al. New onset egg allergy in an adult. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17:55–58.
64. Eggesbø M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. *Allergy*. 2001;56:403–411.
65. Wensing M, Penninks AH, Hefle SL, et al. The range of minimum provoking doses in hazelnut-allergic patients as determined by double-blind, placebo-controlled food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:1757–1762.
66. Flinterman AE, Hoekstra MO, Meijer Y, et al. Clinical reactivity to hazelnut in children: association with sensitization to birch pollen or nuts? *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1186–1189.
67. Ballmer-Weber BK, Holzhauser T, Scibilia J, et al. Clinical characteristics of soybean allergy in Europe: a double-blind, placebo-controlled food challenge study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1489–1496.

68. Zeiger RS, Sampson HA, Bock SA, et al. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr*. 1999;134:614–622.
69. Magnolfi CF, Zani G, Lacava L, Patria MF, Bardare M. Soy allergy in atopic children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996;77:197–201.
70. Ito K, Futamura M, Borres MP, et al. IgE antibodies to v-5 gliadin associate with immediate symptoms on oral wheat challenge in Japanese children. *Allergy*. 2008;63:1536–1542.
71. Pastorello EA, Farioli L, Conti A, et al. Wheat IgE-mediated food allergy in European patients: alpha-amylase inhibitors, lipid transfer proteins and low-molecular-weight glutenins. Allergenic molecules recognized by double-blind, placebo-controlled food challenge. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144:10–22.
72. Scibilia J, Pastorello EA, Zisa G, et al. Wheat allergy: a double-blind, placebo-controlled study in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:433–439.
73. Figueroa J, Blanco C, Dumpierrez AG, et al. Mustard allergy confirmed by double-blind placebo-controlled food challenges: clinical features and cross-reactivity with mugwort pollen and plant-derived foods. *Allergy*. 2005;60:48–55.
74. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Maadi F, et al. Prospective study of mustard allergy: first study with double-blind placebo-controlled food challenge trials (24 cases). *Allergy*. 2003;58:295–299.
75. Rancé F, Dutau G, Abbal M. Mustard allergy in children. *Allergy*. 2000;55:496–500.
76. Daul CB, Morgan JE, Hughes J, Lehrer SB. Provocation-challenge studies in shrimp-sensitive individuals. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;81:1180–1186.
77. Leduc V, Moneret-Vautrin DA, Tzen JTC, Morisset M, Guerin L, Kanny G. Identification of oleosins as major allergens in sesame seed allergic patients. *Allergy*. 2006;61:349–356.
78. Kolopp-Sarda MN, Moneret-Vautrin DA, Gobert B, et al. Specific humoral immune responses in 12 cases of food sensitization to sesame seed. *Clin Exp Allergy*. 1998;27:1285–1291.
79. Kanny G, De Hauteclocque C, Moneret-Vautrin DA. Sesame seed and sesame seed oil contain masked allergens of growing importance. *Allergy*. 1996;51:952–957.
80. Helbling A, Haydel Jr R, McCants ML, Musmand JJ, El-Dahr J, Lehrer SB. Fish allergy: is cross-reactivity among fish species relevant? Double-blind placebo-controlled food challenge studies of fish allergic adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83:517–523.
81. Hansen TK, Bindslev-Jensen C. Codfish allergy in adults: identification and diagnosis. *Allergy*. 1992;47:610–617.
82. Ballmer-Weber BK, Vieths S, uuml L, ttkopf D, Heuschmann P, Wüthrich B. Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-

controlled food challenge: a clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:373–378.
83. Moneret-Vautrin DA, Guérin L, Kanny G, Flabbee J, Frémont S, Morisset M. Cross-allergenicity of peanut and lupine: the risk of lupine allergy in patients allergic to peanuts. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:883–888.
84. Fiocchi A, Sarratud P, Terracciano L, et al. Assessment of the tolerance to lupine-enriched pasta in peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:1045–1051.
85. Shaw J, Roberts G, Grimshaw K, White S, Hourihane J. Lupin allergy in peanut-allergic children and teenagers. *Allergy*. 2008;63:370–373.
86. Taylor SL, Baumert JL, Houben G, et al. Establishment of action levels for allergenic food residues based upon individual threshold doses for food-allergic individuals. *Food Chem Toxicol*. 2012: in preparation.
87. Hourihane JOB, Bedwani SJ, Dean TP, Warner JO. Randomised, double blind, crossover challenge study of allergenicity of peanut oils in subjects allergic to peanuts. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1997;314:1084–1088.
88. Eriksson NE, ouml M, ller C, Werner S, Magnusson J, Bengtsson U. The hazards of kissing when you are food allergic. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2003;13:149–154.
89. Hallett R, Haapanen LAD, Teuber SS. Food allergies and kissing. *N Engl J Med*. 2002;346:1833–1834.
90. Sicherer SH, Furlong TJ, DeSimone J, Sampson HA. Self-reported allergic reactions to peanut on commercial airliners. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:186–189.
91. Perry TT, Conover Walker MK, Pomés A, Chapman MD, Wood RA. Distribution of peanut allergen in the environment. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:973–976.
92. Simonte SJ, Ma S, Mofidi S, Sicherer SH. Relevance of casual contact with peanut butter in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:180–182.
93. Sampson HA. Epidemiology of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 1996;7(Suppl. 9):42–50.
94. Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*. 2007;62:857–871.
95. DunnGalvin A, Cullinane C, Daly DA, Flokstra-de Blok BM, Dubois AE, Hourihane JO. Longitudinal validity and responsiveness of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire—Parent Form in children 0-12 years following positive and negative food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:476–485.
96. Knibb RC, Ibrahim NF, Stiefel G, et al. The psychological impact of diagnostic food challenges to confirm the resolution of peanut or tree

nut allergy. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:451–459.
97. Koppelman SJ, Hefle SL. *Detecting Allergens in Food*. Cambridge, UK: Woodhead Publishing Ltd; 2006: 422 p.
98. Hefle SL, Furlong TJ, Niemann L, Lemon-Mule H, Sicherer S, Taylor SL. Consumer attitudes and risks associated with packaged foods having advisory labeling regarding the presence of peanuts. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:171–176.
99. Catassi C, Fasano A. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24:687–691.

[*] Este capítulo está dedicado a la memoria de la Dra. Susan L. Hefle, quien fue nuestra inspiración durante muchos años en los debates y argumentaciones sobre las reacciones alérgicas alimentarias y las dosis umbrales.

Tolerancia inmunológica

Lauren Steele[1]

M. Cecilia Berin[2]

[1] *Department of Medical Education, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA*
[2] *Pediatric Allergy and Immunology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA*

Conceptos clave

- La tolerancia oral es una respuesta inmunitaria activa a los antígenos ingeridos, y está mediada por la anergia o deleción de linfocitos T reactivos y la inducción de linfocitos T reguladores.
- La forma, la dosis y el momento de ingesta del antígeno son modificadores importantes de la inducción de tolerancia oral, al igual que ciertas características del huésped, como la edad y el medio ambiente digestivo.
- Las células dendríticas son cruciales para dirigir la respuesta inmunitaria digestiva a los antígenos ingeridos y las bacterias comensales.
- El desarrollo de tolerancia inmunitaria en los lactantes se ve afectado por interacciones inmunitarias entre madre y feto durante la gestación y madre e hijo a través de la lactancia materna.

Introducción

El tejido linfoide asociado al intestino es el mayor órgano inmunitario del organismo y resulta esencial en la coordinación de dos reacciones inmunitarias contrapuestas: protección frente a patógenos y supresión de respuestas inmunitarias inapropiadas contra antígenos inocuos procedentes de alimentos y bacterias comensales. Wells y Osborne fueron los primeros en describir la tolerancia oral a proteínas de alimentos en 1911 mediante experimentos en cobayas que demostraron la imposibilidad de inducir anafilaxia a proteínas que ya estaban presentes en su dieta [1,2]. La tolerancia oral se define como la supresión sistémica activa de las respuestas inmunitarias celulares y humorales contra un antígeno tras la administración previa del antígeno por vía oral [3]. En ausencia de señales de peligro, la tolerancia es la respuesta inmunitaria por defecto ante antígenos proteicos en el tubo digestivo. En el desarrollo de tolerancia oral influyen múltiples factores, desde elementos específicos del antígeno hasta factores del huésped, como edad, genética y medio ambiente microbiano intestinal. Este capítulo se centra en los mecanismos subyacentes que rigen la tolerancia oral. En el momento actual, la mayoría de los trabajos de investigación sobre tolerancia oral han sido realizados en modelos animales, aunque incluiremos datos de estudios en personas cuando sea posible.

Organización del sistema inmunitario digestivo

El tubo digestivo está poblado desigualmente por un conjunto de células que participan en la inmunidad innata y adaptativa frente a antígenos extraños. Estas son linfocitos intraepiteliales y una población numerosa de células inmunitarias moradoras de la lámina propia, además de estructuras linfáticas organizadas, como placas de Peyer (PP), folículos linfoides aislados y ganglios linfáticos mesentéricos (GLM), que drenan el intestino delgado y grueso. El sistema inmunitario de la mucosa puede subdividirse en zonas efectoras e inductoras. La población de células moradoras de la lámina propia forma el brazo efector del sistema inmunitario de la mucosa, y consiste en fagocitos que rodean y matan microbios, linfocitos T citotóxicos que acaban con las células infectadas, linfocitos B productores de anticuerpos neutralizadores y linfocitos T cooperadores que ayudan a estas funciones gracias a la producción de citocinas.

Los lugares inductores del tubo digestivo son estructuras linfoides organizadas que reúnen linfocitos T indiferenciados, linfocitos B y células presentadoras de antígenos (CPA). En ellos se incluyen los ganglios linfáticos de drenaje y estructuras linfoides especializadas en la mucosa digestiva, como PP en el intestino delgado y tejido linfoide de estructura similar situado en el recto, además de folículos linfoides aislados, más pequeños, y criptoplacas (precursoras de los folículos linfoides intestinales), diseminadas por todo el intestino. Tras la activación en estos tejidos organizados, los linfocitos B y T específicos para el antígeno se desplazan a los lugares efectores de la mucosa digestiva.

Captación digestiva de antígenos

La mucosa digestiva está expuesta a cerca de 50-90 g/día de proteínas dietéticas [4]. El sistema inmunitario de la mucosa está separado del contenido de la luz por una sola capa de células epiteliales cilíndricas conectadas por uniones intercelulares herméticas, que previenen la entrada pasiva de macromoléculas a la lámina propia. A medida que las proteínas alimentarias pasan por el estómago y el duodeno, el ácido gástrico y las enzimas digestivas destruyen sus epítopos conformacionales y lineales y las degradan a di- y tripéptidos, y reducen su inmunogenicidad y permiten al mismo tiempo la absorción de péptidos y aminoácidos como nutrientes [5]. Además de la digestión, otras barreras a la entrada de antígenos alimentarios intactos al interior de la mucosa son la IgA secretora (IgAs) y una capa hidrófoba de oligosacáridos de mucina que atrapan antígenos y previenen la absorción de macromoléculas antigénicas a través del epitelio intestinal [6]. A pesar de estas barreras, cierta cantidad de antígenos, pequeña pero inmunológicamente relevante, llega a la circulación sistémica en condiciones normales [7,8].

En el epitelio en cúpula por encima de las PP y los folículos linfoides se encuentran unas células epiteliales especializadas llamadas células de micropliegues (M). Estas son las que captan principalmente partículas antigénicas (bacterias, virus o antígenos alimentarios insolubles) debido a sus microvellosidades y glucocáliz limitados [9]. El citoplasma escaso y su gran actividad endocítica permiten un transporte eficiente a las células dendríticas (CD) subyacentes, que a continuación transportan y presentan el antígeno a linfocitos T indiferenciados en las PP. Los fagocitos mononucleares $CD11c^+$ también captan directamente el antígeno extendiendo dendritas a través de las células epiteliales y al interior de la luz intestinal [10,11]. En ratones, estos fagocitos mononucleares expresan el receptor de quimiocinas CX_3CR1, que es necesario para la formación de dendritas, derivan de monocitos sanguíneos y no se trasladan a los ganglios linfáticos en el estado de equilibrio [12,13]. Se consideran más parecidos a los macrófagos que a las CD, a pesar de que expresan CD11c. Los antígenos solubles no requieren mecanismos especializados de captación de antígenos para llegar a la lámina propia. Walker et al. demostraron que el antígeno se transportaba a través del epitelio de ratas mediante captación endocítica activa que trasladaba el antígeno intacto a los espacios basolaterales situados entre las células epiteliales [14-16]. Esta captación transcelular de macromoléculas a través de los enterocitos ha sido confirmada en resecciones intestinales humanas [17]. Una vez que el antígeno ha superado la barrera epitelial, la respuesta inmunitaria por defecto es la tolerancia.

Evaluación de la tolerancia oral

La tolerancia oral se define como ausencia de respuesta sistémica a los antígenos tras la exposición inicial por vía oral. Con el fin de medir el alcance de esta ausencia de respuesta, se inmuniza a ratones contra el antígeno y se comparan con ratones inmunizados que no recibieron ese antígeno alimentario. Las medidas de resultados pueden ser exclusivamente inmunológicas, como supresión de las respuestas de evocación específicas de antígenos en linfocitos T o concentraciones séricas de anticuerpos [18]. También es posible usar resultados funcionales, como supresión de una respuesta de hipersensibilidad de tipo tardío [19] o enfermedad inducida por antígenos (alergia alimentaria experimental [20] o encefalomielitis autoinmunitaria experimental [21]). La tolerancia oral experimental se induce en las personas con la administración por vía oral un neoantígeno no dietético, como hemocianina de la lapa californiana (KLH), seguida de inmunización con KLH. La exposición oral previa al antígeno provoca una supresión de la respuesta de evocación de linfocitos T en los individuos sanos [22,23].

Lugar de inducción de tolerancia

Inicialmente se pensó que la PP era el lugar de inducción de tolerancia a los antígenos alimentarios, por sus mecanismos especializados de captación de antígenos. Se detectó inducción de linfocitos supresores dentro de la PP en respuesta a la ingestión de antígenos [24,25]. Cuando contamos con herramientas para abordar la función de los distintos compartimentos linfoides digestivos de acuerdo con sus mecanismos, quedó patente que las PP no eran necesarias para el desarrollo de tolerancia. El tratamiento de ratonas gestantes con el receptor de linfotoxina β (LTβ)-proteína de fusión IgG (para neutralizar la LTβ) anula las PP en la descendencia, pero deja indemnes los GLM. La administración a ratonas gestantes de receptor de LTβ-proteína de fusión IgG más factor de necrosis tumoral (TNF) abole las PP y los GLM en la descendencia. Era posible inducir tolerancia en las crías que carecían de PP, mientras que no era así en aquellos ratones que carecían de PP y GLM [26,27]. Puede inducirse tolerancia en asas de intestino delgado exteriorizadas que se hayan retirado del flujo de contenido luminal pero retengan sus conexiones mesentéricas. Esta tolerancia no depende de la presencia de PP en el asa [18]. Por el contrario, se encontró que la escisión quirúrgica de los GLM anula la respuesta de tolerancia a ovoalbúmina administrada por vía oral [28]. Hay indicios de que el hígado también participa en la inducción de tolerancia oral [29]. La participación relativa de los distintos lugares en la inducción de tolerancia podría depender de la naturaleza del antígeno y de cómo se maneja una vez superada la barrera epitelial intestinal. Hay que destacar que también es posible inducir tolerancia inmunitaria por vía sublingual [30], lo que indica que múltiples lugares del tubo digestivo probablemente contribuyen al desarrollo de tolerancia clínica a antígenos alimentarios. Sin embargo, solo los GLM han demostrado ser necesarios para el desarrollo de tolerancia a antígenos solubles.

Mecanismos efectores de la tolerancia oral

Anergia, deleción y supresión

Una vez que el antígeno tiene acceso al sistema inmunitario de la mucosa, se presenta a los linfocitos T y genera una respuesta inmunitaria adaptativa. En la tolerancia oral, la presentación del antígeno a linfocitos T indiferenciados provoca una de estas tres respuestas: 1) anergia de los linfocitos T específicos del antígeno; 2) deleción de los linfocitos T específicos del antígeno, y 3) supresión de las respuestas de efectores T a través de los linfocitos T reguladores (Treg). Los primeros estudios mostraron que estas vías de tolerancia a antígenos ingeridos son dependientes de la dosis. Por ejemplo, la administración de dosis relativamente altas (> 5 mg) de antígenos por vía oral causa la inutilización funcional de los linfocitos T específicos del antígeno mediante anergia [31] y deleción [32] de los linfocitos T reactivos. Los linfocitos T que se hacen anérgicos mantienen receptores de Ag en su superficie, pero pierden la capacidad de expansión clonal y secreción de citocinas de los linfocitos T efectores (excepto IL-10), probablemente debido a una presentación de antígenos anómala por parte del CPH de clase II que carece de los coestimuladores clave CD80/86 [33]. Las células anérgicas son capaces de mediar la supresión activa [34], aunque esto requiere un contacto intercelular muy próximo entre CPA, linfocitos T anérgicos y linfocitos T respondedores, y solo se producía en presencia del epítopo reconocido por el linfocito T anérgico [35].

A diferencia de los antígenos en dosis altas, la ingesta de dosis pequeñas de antígeno modula la respuesta inmunitaria a través de Treg específicos de antígenos [32,36], que suprimen activamente las respuestas efectoras. En respuesta a los antígenos en dosis pequeñas administrados por vía oral, se ha observado que los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ median la tolerancia como Treg: se demostró que el antígeno introducido induce linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ reguladores o supresores capaces de transferir la tolerancia a un animal sin exposición [32,37,38].

Hay que mencionar, no obstante, que esta generalización referente a la influencia de la dosis de antígeno sobre el mecanismo de tolerancia no se cumple siempre. Se ha demostrado que Treg específicos de antígenos desarrollan (y transfieren) tolerancia ante dosis altas (50 mg) de antígeno administrado por vía oral [20,39]. Además, la deleción de linfocitos efectores y la generación de Treg pueden coexistir como mecanismos de tolerancia [40]. Sin embargo, la demostración de anergia y deleción nos enseña que existen otros mecanismos de tolerancia aparte de la generación de Treg.

Linfocitos T reguladores

Los Treg tienen muchos fenotipos diferentes. Como mencionamos, es posible

transferir tolerancia a animales sin exposición con linfocitos T $CD4^+$ o $CD8^+$, aunque la tolerancia oral se produce normalmente en ausencia de CD8 [32,36,41].

Uno de los primeros Treg en ser identificados como implicado en la tolerancia oral de ratones y humanos recibió el nombre de linfocito Th3 [42-44]. Los Th3 fueron descubiertos como linfocitos T $CD4^+$ derivados de la mucosa que mostraban funciones de linfocito T cooperador de mucosa y propiedades de regulación a la baja de linfocitos Th1 a través del TGF-β [42]. Los linfocitos Th3 secretan grandes cantidades de TGF-β y escasas de IL-4 e IL-10. Inducen tolerancia inmunitaria en la periferia y son dependientes del TGF-β; el tratamiento con anti-TGF-β anulaba el desarrollo de diferenciación de Th3 [45]. Uno de los marcadores importantes de los Th3 es su expresión de péptido asociado a latencia (LAP) en la superficie celular. El LAP está unido de forma no covalente al TGF-β y forma un complejo TGF-β latente. Los linfocitos Th3 se diferencian de otros linfocitos reguladores y efectores gracias a su fenotipo de $CD4^+CD25^-Foxp3^-LAP^+$ [46].

Otro Treg de la mucosa ha sido denominado linfocito Tr1. Estas células producen grandes cantidades de IL-10 en ausencia de IL-2 o IL-4, y suprimen la colitis *in vivo* [47]. Aunque la IL-10 es esencial para la supresión de la colitis provocada por microbios [48,49] y participa en la función de las células reguladoras de las vías respiratorias [50,51], los datos sobre la implicación de IL-10 y Tr1 en el desarrollo de tolerancia oral son contradictorios [39,52-54].

En 2001 se identificaron mutaciones en el factor de transcripción Foxp3 como base de la enfermedad en ratones casposos, y en la desregulación inmunitaria, la poliendocrinopatía, la enteropatía y el síndrome ligado a X (IPEX) en personas [55,56]. Posteriormente se demostró que el Foxp3 se expresaba en Treg naturales procedentes del timo y que controlaba el desarrollo de Treg [57]. Los Treg naturales son $CD4^+CD25^+$ y $Foxp3^+$, y su ausencia provoca autoinmunidad sistémica. Los Treg inducidos específicos de antígenos (iTreg) también son $CD4^+CD25^+Foxp3^+$, pero son inducidos en la periferia a partir de linfocitos $Foxp3^-$. Mediante un modelo de ratones transgénicos respecto a los linfocitos T y B, se demostró que los Treg naturales no son necesarios para el desarrollo de tolerancia oral, mientras que los Treg inducidos resultan esenciales [39]. Los Treg $Foxp3^+$ son necesarios para el desarrollo de tolerancia oral; la tolerancia se abolía en ratones DEREG, en los que el tratamiento con toxina diftérica elimina los linfocitos T $Foxp3^+$ *in vivo* [20,58]. Aunque la deleción de Treg era transitoria tras la administración oral de antígeno (de modo que en el momento de la provocación con antígeno el número total de Treg $Foxp3^+$ se había normalizado), los Treg específicos de antígeno inducidos por la administración habrían sido anulados. Estos datos respaldan el concepto de que los iTreg median la tolerancia oral *in vivo*.

La función de un subgrupo de Treg en la inducción de tolerancia oral no excluye la contribución de otros subgrupos. Es posible que distintos subgrupos contribuyan a la tolerancia en un proceso con varios pasos; por ejemplo, los Th3 inducen el desarrollo de iTreg $Foxp3^+$ a través de un

mecanismo dependiente de TGF-β [45].

Presentación de antígenos en el tubo digestivo: función de las células dendríticas

Los linfocitos T específicos de antígeno, ya sean reguladores o efectores, se generan a partir de linfocitos T indiferenciados en la periferia mediante su interacción con CPA. De las CPA presentes en el tubo digestivo, las CD son las únicas células que capturan antígenos con la capacidad de activar linfocitos T indiferenciados [59]. Las CD están concentradas en la lámina propia y la cúpula subepitelial de las PP. Estas células son capaces de adquirir antígenos y desplazarse a las áreas con linfocitos T de las PP [60] o los GLM [13].

Se demostró que las CD contribuyen a la tolerancia oral en estudios que usaron el ligando Flt3, un factor de crecimiento que expande las CD en tejidos linfoides periféricos [61]. La expansión de CD por Flt3L se asociaba con una reducción del umbral de inducción de tolerancia oral en ratones; los tratados con Flt3L para expandir las CD y que recibieron OVA posteriormente mostraron un grado mayor de tolerancia con dosis más bajas de antígeno que los ratones control. Además, las CD de la lámina propia de ratones alimentados con el antígeno pueden transferir tolerancia de un modo similar al inducido por la transferencia de Treg [62].

Como describimos anteriormente, se cree que los GLM son el lugar primario de inducción de tolerancia a antígenos proteicos administrados por vía oral. Un subgrupo de CD de los GLM portadoras del marcador CD103 está especializado en la inducción de Treg a partir de precursores indiferenciados. Las CD $CD103^+$ inducen la producción de Treg $Foxp3^+CD4^+CD25^+$ a través de un mecanismo dependiente de TGF-β y ácido retinoico en ratones y personas [63,64]. Las CD $CD103^+$ también expresan la enzima indoleamina-2,3-dioxigenasa (IDO), que contribuye a su capacidad de inducir Treg $Foxp3^+$, lo que provoca la inducción de tolerancia oral *in vivo* [65]. La producción de ácido retinoico y TGF-β por parte de las CD $CD103^+$ también induce células plasmáticas IgA intestinales [66] que podrían contribuir a la tolerancia a través de la exclusión inmunitaria.

Las CD $CD103^+$ son la única población migratoria de CD en la lámina propia intestinal en condiciones de estado de equilibrio [12,13]. Se desplazan a los GLM de una forma dependiente del receptor de quimiocinas CCR7; los ratones CCR7−/− carecen de CD $CD103^+$ en los GLM [67,68]. Estos ratones también son resistentes al desarrollo de tolerancia oral [69]. Se cree que la inducción de Treg en los GLM es el primer paso de un proceso con múltiples pasos que culmina en la tolerancia. Las CD $CD103^+$ imprimen marcadores de migración intestinal en los Treg, y la migración a la lámina propia es necesaria para la función óptima de estos linfocitos [58]. En la PP, estos Treg

se expanden gracias a los fagocitos mononucleares $CD11c^+$ residentes en un proceso dependiente de CX_3CR1 [20].

Los mecanismos de inducción de tolerancia podrían utilizar distintos procesos en lugares diferentes. Por ejemplo, la inducción de tolerancia por vía sublingual está mediada por células similares a macrófagos $CD11b^+CD11c^-$ que expresan la enzima necesaria para la producción de ácido retinoico [30]. En un modelo de dermatitis de contacto alérgica a un hapteno, las CD plasmacitoides de hígado y GLM inducen la depleción de linfocitos T $CD8^+$ específicos de antígeno [29]. También se produce una inducción sistémica asociada de Treg $CD4^+$ tras la iniciación de la tolerancia oral por CD plasmacitoides en tejidos linfoides asociados al intestino que contribuye a la tolerancia, pero no se determinó una participación directa de las CD plasmacitoides en la inducción de Treg [40].

Factores que influyen en el desarrollo de tolerancia oral

Edad

La elección del momento de exposición al antígeno con el fin de optimizar la tolerancia es actualmente objeto de debate. Varios estudios han indicado que podría haber un «marco de exposición» al antígeno reflejo de un período crítico en el desarrollo de la tolerancia oral, tanto en animales como en personas. Se cree que esto está relacionado con la madurez del sistema inmunitario del lactante y la permeabilidad de la barrera intestinal. Estudios prospectivos con cohortes de nacimiento han demostrado que un perfil inmunitario con Th2 dominantes y la producción de IgE específica frente al huevo, la leche y el cacahuete son frecuentes incluso en lactantes no atópicos que no desarrollan alergias alimentarias [70,71]. Sin embargo, en estos niños, el perfil Th2 es transitorio y las concentraciones de IgE descienden después de la etapa de lactante, mientras que estas respuestas persisten y se fortalecen en niños alérgicos [72]. Existen ciertos apuntes de que la demora en la introducción de alimentos confiere un mayor riesgo de alergias en las personas, demostrado en estudios sobre el trigo y el cacahuete [73,74], aunque es difícil obtener conclusiones definitivas a partir de estudios retrospectivos. En los ratones, la exposición a antígenos en los primeros días de vida provocó sensibilización, mientras que desarrollaban tolerancia cuando el antígeno se introducía a los 7-10 días [75,76]. Por el contrario, la exposición oral a antígenos precozmente en cerdos recién nacidos demuestra que tienen una capacidad normal de inducción de tolerancia [77].

Función de barrera

La función de barrera intestinal está conformada por las células epiteliales que revisten el tubo intestinal, factores secretados, como IgA y mucinas, y la digestión de proteínas por las enzimas digestivas. La encapsulación de antígenos en liposomas para protegerlos de la digestión puede transformar una respuesta de tolerancia en otra de estimulación [78]. Se ha demostrado que la administración de antiácidos provoca la alteración de la inducción de tolerancia oral [79]. El tratamiento de ratones con antiácidos por vía oral o sistémica promueve la sensibilización alérgica a alérgenos sensibles a la digestión, como proteínas de avellana y pescado [80,81]. Se demostró que parte de esta actividad complementaria era debida al componente de aluminio de los antiácidos; los inhibidores de la bomba de protones tenían un efecto menos pronunciado sobre la tolerancia inmunitaria [82]. Los estudios en personas, aunque más limitados, han demostrado que el tratamiento antiulceroso a largo plazo promueve el desarrollo de IgE contra compuestos

dietéticos normales sensibles a la digestión, como la leche, la patata, el apio, la zanahoria, la manzana, la naranja, la harina de trigo y el centeno [83]. Del mismo modo, en un subgrupo de pacientes que tomaron tratamiento antiulceroso durante 3 meses, se observó un incremento en la IgE y reactividad cutánea específicas frente a la avellana, y provocación alimentaria oral positiva a este fruto seco [80].

La ausencia de exclusión inmunitaria aportada por anticuerpos IgA podría contribuir también a un defecto en la inducción de tolerancia. Se ha descrito que el déficit de IgA en niños está asociado con una frecuencia mayor de alergia alimentaria [84]. Sin embargo, el déficit de IgA se encuentra en personas sin otros problemas de salud, aunque está relacionado con concentraciones más altas de anticuerpos sistémicos en respuesta a antígenos alimentarios [85,86].

Estado inmunitario

La tolerancia oral es la respuesta por defecto a la administración de un neoantígeno, pero, cuando ya existe inmunidad adaptativa a un antígeno, es más difícil restablecer la tolerancia y la introducción del antígeno puede desencadenar respuestas inmunitarias en vez de inducir tolerancia. Esta ha sido una dificultad importante para el uso de la tolerancia oral como mecanismo terapéutico. El medio ambiente inmunitario local podría ser un factor crítico en el desarrollo de tolerancia o inmunidad ante antígenos digestivos. En un modelo murino de celiaquía, se demostró que una expresión elevada de la citocina IL-15 en la mucosa intestinal transformaba la influencia del ácido retinoico de reguladora a proinflamatoria [87], y provocaba una respuesta patogénica a antígenos dietéticos. En uno de los pocos estudios en humanos sobre inducción de tolerancia oral, en las personas con enfermedad intestinal inflamatoria no era posible inducir tolerancia por vía oral a un neoantígeno proteico [23]. Por tanto, el estado inmunitario presente, ya sea inmunidad a los antígenos o al medio ambiente inflamatorio en el intestino, podría influir sobremanera en el desarrollo de tolerancia.

Influencia microbiana

Las bacterias entéricas son una influencia importante en la respuesta inmunitaria de la mucosa digestiva a los antígenos. Existen cerca de 1.000 especies de bacterias y aproximadamente 10^{14} organismos en el intestino humano sano. Esta flora se ve afectada por la dieta, el genotipo del huésped, el uso de antibióticos e infecciones, entre otros [88]. Los Treg Foxp3$^+$ y los linfocitos CD4$^+$ productores de IL-17 son especialmente abundantes en la mucosa intestinal, y su número y función están muy influidos por la presencia de la microbiota intestinal [88]. El microbioma intestinal podría servir de estímulo primario para el desarrollo inmunitario posnatal. Los

ratones sin gérmenes muestran una menor activación de las células inmunitarias de las PP [89] y ausencia de secreción intestinal de IgA [90], y es posible que no logren desarrollar tolerancia oral, aunque los indicios han resultado controvertidos hasta la fecha [91,92]. No obstante, está claro que la colonización del tubo digestivo es necesaria para el desarrollo inmunológico normal. Se demostró que una bacteria comensal, *Bacteroides thetaiotaomicron*, modulaba la expresión de genes implicados en la absorción de nutrientes, fortificación de la barrera mucosa, metabolismo xenobiótico, angiogenia y maduración intestinal posnatal en ratones sin gérmenes [93]. Se ha puesto de manifiesto que las señales de bacterias comensales a través de TLR9 favorecen un mayor desarrollo de los linfocitos T efectores sobre los reguladores en el intestino delgado [94]. La presencia de ciertas especies microbianas, como bacterias filamentosas segmentadas, promueve el desarrollo de linfocitos Th17 en el intestino delgado [95,96]. A diferencia de estos efectos promotores de linfocitos efectores de componentes bacterianos, el polisacárido A de *Bacteroides fragilis* interacciona con receptores tipo *toll* inmunitarios innatos y promueve la inducción anterógrada de Treg Foxp3$^+$ que producen IL-10 durante la colonización en animales sin gérmenes [97]. Una pérdida de especies microbianas protolerancia o un aumento de especies antitolerancia podrían dificultar el desarrollo de la tolerancia normal a los antígenos dietéticos. Aunque aún no se han realizado estudios extensos del microbioma de personas con alergias alimentarias, sí se ha demostrado que los niños alérgicos son colonizados por menos enterococos y bifidobacterias durante su primer año de vida que los niños no alérgicos [98]. También se han descrito otros ejemplos de disbiosis en la alergia alimentaria [99]. La colonización de ratones sin gérmenes por flora derivada de lactantes sanos mostró un efecto protector sobre el desarrollo de alergia alimentaria experimental [100]. Aún no se ha determinado si la flora de individuos alérgicos sería menos protectora.

Influencia de la madre en lactantes

La relación entre exposición a antígenos durante la gestación y la lactancia materna y desarrollo de tolerancia es objeto de debate mantenido. Se ha demostrado que la exposición a antígenos durante la gestación y la lactancia es protectora en modelos animales [101-103], aunque la mayoría de los estudios se realizaron en modelos de asma inducidos por OVA empleando la exposición por inhalación. La posibilidad de extraer conclusiones sobre la inducción de tolerancia humana a partir de esos estudios en animales es limitada; los estudios sobre modelos de alergia alimentaria han empleado progenitoras roedoras que estaban o no sensibilizadas al antígeno, mientras que la mayoría de las madres gestantes o con lactancia suelen tolerar antígenos y tendrán una producción fisiológica normal de IgA e IgG específicas de alimentos. Los datos presentados a continuación derivan mayormente de estudios en animales, aunque se exponen los estudios en

personas cuando es posible.

La cuantía de exposición al antígeno durante la gestación y la lactancia afecta al desarrollo de tolerancia [104]. La OVA en dosis bajas durante la gestación inducía una tolerancia duradera en las crías y se asociaba con concentraciones altas de TGF-β en la leche materna, mientras que la exposición a dosis altas al inicio de la gestación y/o el período perinatal inducía una inhibición transitoria de IgE seguida de mayor producción de esta inmunoglobulina. Se ha demostrado que el TGF-β es activo en la mucosa intestinal y promueve la tolerancia oral en ratones que recibieron por vía oral el antígeno más TGF-β [105]. Los estudios sobre mecanismos han revelado que la exposición a antígenos por la leche materna provoca tolerancia inmunitaria y protección frente al asma experimental en la descendencia. La tolerancia inducida en la descendencia está mediada por Treg $CD4^+$, cuya generación depende del TGF-β derivado de la leche, pero es independiente de IL-10 [106].

Los estudios sobre el impacto del estado inmunitario materno han demostrado que las madres sensibilizadas o inmunizadas expuestas al antígeno transfieren una tolerancia más intensa a su descendencia que las madres que no lo están [54]. Las madres inmunizadas con un adyuvante Th1 inducían un grado mayor de tolerancia en sus crías que las madres inmunizadas con un adyuvante Th2 [107]. Las madres inmunizadas a un antígeno espectador no transmitían tolerancia a su descendencia, lo que indica que existe especificidad antigénica en la respuesta de tolerancia. Posteriormente se encontró que esta tolerancia en ratones sensibilizados o inmunizados se debía a la presencia de complejos IgG-antígeno en la leche materna, y la inducción de tolerancia dependía del receptor epitelial de IgG FcRn [54,108]. En las células epiteliales, el FcRn funciona como mecanismo de captación de antígenos para transportar complejos antígeno-IgG a través de la barrera epitelial [109]. Las CD expuestas a antígenos en el contexto de complejos inmunitarios con IgG inducen preferencialmente Treg $CD4^+CD24^+Foxp3^+$ [54]. Estos estudios muestran que los anticuerpos presentes en la leche materna son muy importantes para conformar la respuesta inmunitaria resultante en el lactante. Los estudios en personas han demostrado que las concentraciones de IgA total y específica de antígeno en la leche materna eran significativamente menores en madres cuyos niños desarrollaron alergia a la leche de vaca, lo que indica que la IgA podría ser crítica en la prevención de sensibilización precoz a alérgenos alimentarios [110].

Además de TGF-β y anticuerpos, la leche materna humana contiene factores de crecimiento que promueven la maduración celular en el intestino y la colonización intestinal por flora bacteriana, así como citocinas bioactivas, IgAs, lactoferrina, lisozima y acetil hidrolasa del factor activador de plaquetas, con sus funciones variadas en la promoción de la maduración del sistema inmunitario del lactante [111]. TGF-β, IL-6 e IL-10 participan en la síntesis de IgA, y se encontró que estaban correlacionados con la IgA total del

calostro; es posible que esta asociación explique un efecto estimulador sobre la producción de IgA en lactantes alimentados con leche materna [112]. Otros compuestos inmunomoduladores, como IL-10 y prostaglandina E2, han sido detectados en concentraciones fisiológicamente activas en la leche materna [112,113].

Por último, en humanos hay datos discordantes sobre el impacto del consumo materno de cacahuetes durante la gestación o lactancia. Un estudio describió que el consumo de este alimento no tiene efectos sobre la sensibilización del niño al cacahuete [114], mientras que otro encontró una asociación positiva dependiente de la dosis entre consumo materno de cacahuetes y sensibilización de los lactantes al mismo [115]. Se están realizando dos estudios, *Learning Early About Peanut allergy* (LEAP) y *Enquiring About Tolerance* (EAT) diseñados específicamente para evaluar si la introducción precoz del cacahuete en la dieta del lactante promoverá el desarrollo de tolerancia inmunitaria al cacahuete.

Conclusión

El desarrollo de tolerancia oral a los antígenos ingeridos es un proceso con múltiples pasos influenciado por factores inmunitarios y ambientales. El medio ambiente inmunológico del sistema inmunitario de la mucosa facilita la tolerancia gracias a las interacciones coordinadas entre antígenos, CD y linfocitos T. Sabemos que la respuesta normal del sistema inmunitario de la mucosa, tolerancia inmunitaria activa a los antígenos alimentarios, está mediada en su mayor parte por un subgrupo especializado de CD digestivas que inducen Treg en respuesta a antígenos ingeridos por vía oral. Factores inmunitarios locales, incluida la producción de TGF-β y ácido retinoico por las propias CD digestivas, promueven esta respuesta de tolerancia. Múltiples factores ambientales, como microbiota comensal y ciertos factores de la leche materna, podrían influir en el desarrollo de tolerancia en los niños. La figura 7.1 muestra un resumen de estos mecanismos de tolerancia de la mucosa. En las alergias alimentarias, el conocimiento exhaustivo de estos mecanismos de tolerancia podría llevar al desarrollo de nuevas estrategias preventivas para evitar la sensibilización alimentaria, así como de estrategias terapéuticas destinadas a restablecer la tolerancia a los mismos.

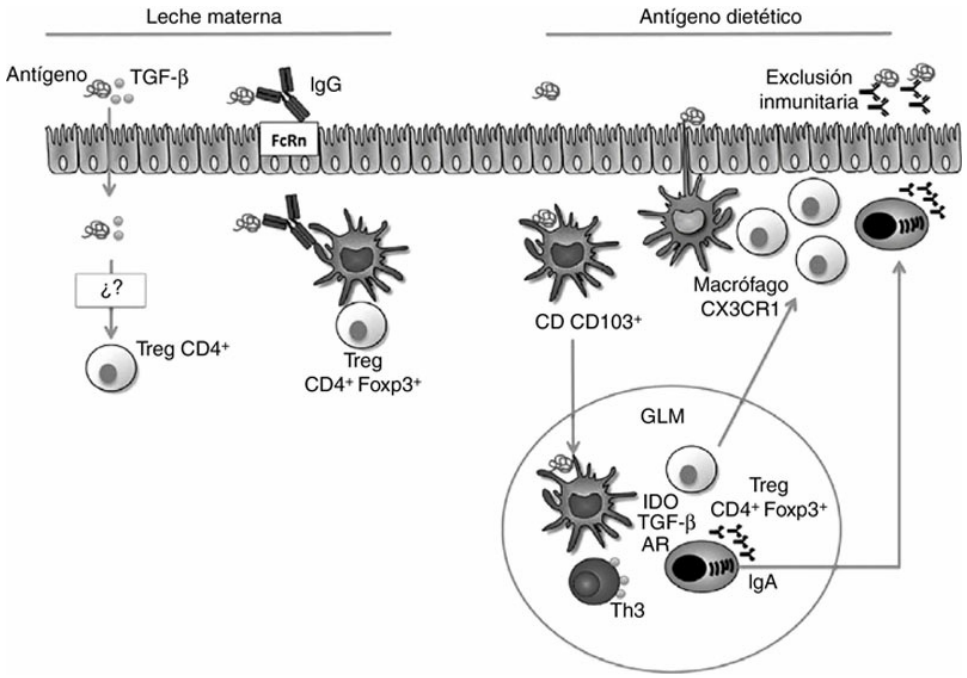


FIGURA 7.1 Mecanismos de inducción de tolerancia. En el neonato, la exposición a antígenos de la leche materna que contiene TGF-β induce tolerancia inmunitaria mediada por linfocitos T reguladores (Treg). Esta inducción de Treg es dependiente de señales del TGF-β sobre el linfocito T. Cuando hay anticuerpos IgG en la leche materna, la captación de antígenos facilitada a través de FcRn conduce a la inducción de tolerancia independiente de TGF-β. Las CD estimuladas con complejos antígeno-IgG inducen Treg $Foxp3^{+}CD4^{+}$. En adultos, los antígenos dietéticos inducen tolerancia inmunitaria por defecto. Las CD

$CD103^+$ migratorias capturan antígenos y se trasladan a los GLM, donde inducen Treg intestinales a través de IDO, TGF-β y ácido retinoico (AR). Estos Treg vuelven a la lámina propia, donde son expandidos por macrófagos residentes. Las CD $CD103^+$ también promueven el desarrollo de células plasmáticas intestinales secretoras de IgA que contribuyen a la tolerancia gracias a la exclusión inmunitaria.

Bibliografía

1. Wells HG. Studies on the chemistry of anaphylaxis (III). Experiments with isolated proteins, especially those of the hen's egg. *J Infect Dis*. 1911;9(2):147–171.
2. Wells HG, Osborne TB. The biological reactions of the vegetable proteins. *J Infect Dis*. 1911;8:66–124.
3. Chase MW. Inhibition of experimental drug allergy by prior feeding of the sensitizing agent. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1946;61:257–259.
4. Fulgoni III VL. Current protein intake in America: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2004. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(5):1554S–1557S.
5. Michael JG. The role of digestive enzymes in orally induced immune tolerance. *Immunol Invest*. 1989;18(9–10):1049–1054.
6. Perrier C, Corthesy B. Gut permeability and food allergies. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(1):20–28.
7. Husby S, Jensenius JC, Svehag SE. Passage of undegraded dietary antigen into the blood of healthy adults. Quantification, estimation of size distribution, and relation of uptake to levels of specific antibodies. *Scand J Immunol*. 1985;22(1):83–92.
8. Husby S, Jensenius JC, Svehag SE. Passage of undegraded dietary antigen into the blood of healthy adults. Further characterization of the kinetics of uptake and the size distribution of the antigen. *Scand J Immunol*. 1986;24(4):447–455.
9. Frey A, Giannasca KT, Weltzin R, et al. Role of the glycocalyx in regulating access of microparticles to apical plasma membranes of intestinal epithelial cells: implications for microbial attachment and oral vaccine targeting. *J Exp Med*. 1996;184(3):1045–1059.
10. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol*. 2001;2(4):361–367.
11. Niess JH, Brand S, Gu X, et al. CX3CR1-mediated dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance. *Science*. 2005;307(5707):254–258.
12. Bogunovic M, Ginhoux F, Helft J, et al. Origin of the lamina propria dendritic cell network. *Immunity*. 2009;31(3):513–525.
13. Schulz O, Jaensson E, Persson EK, et al. Intestinal CD103+, but not CX3CR1+, antigen sampling cells migrate in lymph and serve classical dendritic cell functions. *J Exp Med*. 2009;206(13):3101–3114.
14. Walker WA, Cornell R, Davenport LM, Isselbacher KJ. Macromolecular absorption. Mechanism of horseradish peroxidase uptake and transport in adult and neonatal rat intestine. *J Cell Biol*. 1972;54(2):195–205.
15. Cornell R, Walker WA, Isselbacher KJ. Small intestinal absorption of

horseradish peroxidase. A cytochemical study. *Lab Invest*. 1971;25(1):42–48.
16. Warshaw AL, Walker WA, Cornell R, Isselbacher KJ. Small intestinal permeability to macromolecules. Transmission of horseradish peroxidase into mesenteric lymph and portal blood. *Lab Invest*. 1971;25(6):675–684.
17. Soderholm JD, Streutker C, Yang PC, et al. Increased epithelial uptake of protein antigens in the ileum of Crohn's disease mediated by tumour necrosis factor alpha. *Gut*. 2004;53(12):1817–1824.
18. Kraus TA, Brimnes J, Muong C, et al. Induction of mucosal tolerance in Peyer's patch-deficient, ligated small bowel loops. *J Clin Invest*. 2005;115(8):2234–2243.
19. Blazquez AB, Mayer L, Berin MC. Thymic stromal lymphopoietin is required for gastrointestinal allergy but not oral tolerance. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1301–1309.
20. Hadis U, Wahl B, Schulz O, et al. Intestinal tolerance requires gut homing and expansion of FoxP3+ regulatory T cells in the lamina propria. *Immunity*. 2011;34(2):237–246.
21. Gonnella PA, Chen YH, Waldner H, Weiner HL. Induction of oral tolerization in CD86 deficient mice: a role for CD86 and B cells in the up-regulation of TGF-beta. *J Autoimmun*. 2006;26(2):73–81.
22. Husby S, Mestecky J, Moldoveanu Z, Holland S, Elson CO. Oral tolerance in humans. T cell but not B cell tolerance after antigen feeding. *J Immunol*. 1994;152(9):4663–4670.
23. Kraus TA, Toy L, Chan L, Childs J, Mayer L. Failure to induce oral tolerance to a soluble protein in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2004;126(7):1771–1778.
24. Ngan J, Kind LS. Suppressor T cells for IgE and IgG in Peyer's patches of mice made tolerant by the oral administration of ovalbumin. *J Immunol*. 1978;120(3):861–865.
25. MacDonald TT. Immunosuppression caused by antigen feeding II. Suppressor T cells mask Peyer's patch B cell priming to orally administered antigen. *Eur J Immunol*. 1983;13(2):138–142.
26. Spahn TW, Fontana A, Faria AM, et al. Induction of oral tolerance to cellular immune responses in the absence of Peyer's patches. *Eur J Immunol*. 2001;31(4):1278–1287.
27. Spahn TW, Weiner HL, Rennert PD, et al. Mesenteric lymph nodes are critical for the induction of high-dose oral tolerance in the absence of Peyer's patches. *Eur J Immunol*. 2002;32(4):1109–1113.
28. Worbs T, Bode U, Yan S, et al. Oral tolerance originates in the intestinal immune system and relies on antigen carriage by dendritic cells. *J Exp Med*. 2006;203(3):519–527.
29. Goubier A, Dubois B, Gheit H, et al. Plasmacytoid dendritic cells mediate oral tolerance. *Immunity*. 2008;29(3):464–475.
30. Mascarell L, Saint-Lu N, Moussu H, et al. Oral macrophage-like cells

play a key role in tolerance induction following sublingual immunotherapy of asthmatic mice. *Mucosal Immunol*. 2011;4(6):638–647.
31. Whitacre CC, Gienapp IE, Orosz CG, Bitar DM. Oral tolerance in experimental autoimmune encephalomyelitis. III. Evidence for clonal anergy. *J Immunol*. 1991;147(7):2155–2163.
32. Chen Y, Inobe J, Weiner HL. Induction of oral tolerance to myelin basic protein in CD8-depleted mice: both CD4+ and CD8+ cells mediate active suppression. *J Immunol*. 1995;155(2):910–916.
33. Schwartz RH. T cell anergy. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:305–334.
34. Jordan MS, Riley MP, von Boehmer H, Caton AJ. Anergy and suppression regulate CD4(+) T cell responses to a self peptide. *Eur J Immunol*. 2000;30(1):136–144.
35. Taams LS, van Rensen AJ, Poelen MC, et al. Anergic T cells actively suppress T cell responses via the antigen-presenting cell. *Eur J Immunol*. 1998;28(9):2902–2912.
36. Garside P, Steel M, Liew FY, Mowat AM. CD4+ but not CD8+ T cells are required for the induction of oral tolerance. *Int Immunol*. 1995;7(3):501–504.
37. Zhang X, Izikson L, Liu L, Weiner HL. Activation of CD25(+)CD4(+) regulatory T cells by oral antigen administration. *J Immunol*. 2001;167(8):4245–4253.
38. Arnaboldi PM, Roth-Walter F, Mayer L. Suppression of Th1 and Th17, but not Th2, responses in a CD8(+) T cell-mediated model of oral tolerance. *Mucosal Immunol*. 2009;2(5):427–438.
39. Mucida D, Kutchukhidze N, Erazo A, Russo M, Lafaille JJ, Curotto de Lafaille MA. Oral tolerance in the absence of naturally occurring Tregs. *J Clin Invest*. 2005;115(7):1923–1933.
40. Dubois B, Joubert G, Gomez de Aguero M, Gouanvic M, Goubier A, Kaiserlian D. Sequential role of plasmacytoid dendritic cells and regulatory T cells in oral tolerance. *Gastroenterology*. 2009;137(3):1019–1028.
41. Lider O, Santos LM, Lee CS, Higgins PJ, Weiner HL. Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by oral administration of myelin basic protein. II. Suppression of disease and in vitro immune responses is mediated by antigen-specific CD8+ T lymphocytes. *J Immunol*. 1989;142(3):748–752.
42. Chen Y, Kuchroo VK, Inobe J, Hafler DA, Weiner HL. Regulatory T cell clones induced by oral tolerance: suppression of autoimmune encephalomyelitis. *Science*. 1994;265(5176):1237–1240.
43. Fukaura H, Kent SC, Pietrusewicz MJ, Khoury SJ, Weiner HL, Hafler DA. Induction of circulating myelin basic protein and proteolipid protein-specific transforming growth factor-beta1-secreting Th3 T cells by oral administration of myelin in multiple sclerosis patients. *J Clin Invest*. 1996;98(1):70–77.

44. Inobe J, Slavin AJ, Komagata Y, Chen Y, Liu L, Weiner HL. IL-4 is a differentiation factor for transforming growth factor-beta secreting Th3 cells and oral administration of IL-4 enhances oral tolerance in experimental allergic encephalomyelitis. *Eur J Immunol*. 1998;28(9):2780–2790.
45. Carrier Y, Yuan J, Kuchroo VK, Weiner HL. Th3 cells in peripheral tolerance. I. Induction of Foxp3-positive regulatory T cells by Th3 cells derived from TGF-beta T cell-transgenic mice. *J Immunol*. 2007;178(1):179–185.
46. Weiner HL, da Cunha AP, Quintana F, Wu H. Oral tolerance. *Immunol Rev*. 2011;241(1):241–259.
47. Groux H, O'Garra A, Bigler M, et al. A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature*. 1997;389(6652):737–742.
48. Kuhn R, Lohler J, Rennick D, Rajewsky K, Muller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell*. 1993;75(2):263–274.
49. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 2004;118(2):229–241.
50. Akbari O, DeKruyff RH, Umetsu DT. Pulmonary dendritic cells producing IL-10 mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen. *Nat Immunol*. 2001;2(8):725–731.
51. Akbari O, Freeman GJ, Meyer EH, et al. Antigen-specific regulatory T cells develop via the ICOS-ICOS-ligand pathway and inhibit allergen-induced airway hyperreactivity. *Nat Med*. 2002;8(9):1024–1032.
52. Gonnella PA, Waldner HP, Kodali D, Weiner HL. Induction of low dose oral tolerance in IL-10 deficient mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Autoimmun*. 2004;23(3):193–200.
53. Zhou Y, Kawasaki H, Hsu SC, et al. Oral tolerance to food-induced systemic anaphylaxis mediated by the C-type lectin SIGNR1. *Nat Med*. 2010;16(10):1128–1133.
54. Mosconi E, Rekima A, Seitz-Polski B, et al. Breast milk immune complexes are potent inducers of oral tolerance in neonates and prevent asthma development. *Mucosal Immunol*. 2010;3(5):461–474.
55. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet*. 2001;27(1):20–21.
56. Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfin, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet*. 2001;27(1):68–73.
57. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*. 2003;299(5609):1057–1061.
58. Cassani B, Villablanca EJ, Quintana FJ, et al. Gut-tropic T cells that

express integrin alpha4beta7 and CCR9 are required for induction of oral immune tolerance in mice. *Gastroenterology*. 2011;141(6):2109–2118.
59. Liu LM, MacPherson GG. Antigen acquisition by dendritic cells: intestinal dendritic cells acquire antigen administered orally and can prime naive T cells in vivo. *J Exp Med*. 1993;177(5):1299–1307.
60. Shreedhar VK, Kelsall BL, Neutra MR. Cholera toxin induces migration of dendritic cells from the subepithelial dome region to T- and B-cell areas of Peyer's patches. *Infect Immun*. 2003;71(1):504–509.
61. Viney JL, Mowat AM, O'Malley JM, Williamson E, Fanger NA. Expanding dendritic cells in vivo enhances the induction of oral tolerance. *J Immunol*. 1998;160(12):5815–5825.
62. Chirdo FG, Millington OR, Beacock-Sharp H, Mowat AM. Immunomodulatory dendritic cells in intestinal lamina propria. *Eur J Immunol*. 2005;35(6):1831–1840.
63. Coombes JL, Siddiqui KR, Arancibia-Carcamo CV, et al. A functionally specialized population of mucosal CD103+ DCs induces Foxp3+ regulatory T cells via a TGF-beta and retinoic acid-dependent mechanism. *J Exp Med*. 2007;204(8):1757–1764.
64. Jaensson E, Uronen-Hansson H, Pabst O, et al. Small intestinal CD103+dendritic cells display unique functional properties that are conserved between mice and humans. *J Exp Med*. 2008;205(9):2139–2149.
65. Matteoli G, Mazzini E, Iliev ID, et al. Gut CD103+ dendritic cells express indoleamine 2,3-dioxygenase which influences T regulatory/T effector cell balance and oral tolerance induction. *Gut*. 2010;59(5):595–604.
66. Mora JR, Iwata M, Eksteen B, et al. Generation of gut-homing IgA-secreting B cells by intestinal dendritic cells. *Science*. 2006;314(5802):1157–1160.
67. Johansson-Lindbom B, Svensson M, Pabst O, et al. Functional specialization of gut CD103+ dendritic cells in the regulation of tissue-selective T cell homing. *J Exp Med*. 2005;202(8):1063–1073.
68. Jang MH, Sougawa N, Tanaka T, et al. CCR7 is critically important for migration of dendritic cells in intestinal lamina propria to mesenteric lymph nodes. *J Immunol*. 2006;176(2):803–810.
69. Worbs T, Forster R. A key role for CCR7 in establishing central and peripheral tolerance. *Trends Immunol*. 2007;28(6):274–280.
70. Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet*. 1999;353(9148):196–200.
71. Sigurs N, Hattevig G, Kjellman B, Kjellman NI, Nilsson L, Bjorksten B. Appearance of atopic disease in relation to serum IgE antibodies in children followed up from birth for 4 to 15 years. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94(4):757–763.

72. Holt PG. Prenatal versus postnatal priming of allergen specific immunologic memory: the debate continues. *J AllergyClin Immunol*. 2008;122(4):717–718.
73. Poole JA, Barriga K, Leung DY, et al. Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy. *Pediatrics*. 2006;117(6):2175–2182.
74. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(5):984–991.
75. Strobel S, Ferguson A. Immune responses to fed protein antigens in mice. 3. Systemic tolerance or priming is related to age at which antigen is first encountered. *Pediatr Res*. 1984;18(7):588–594.
76. Hanson DG. Ontogeny of orally induced tolerance to soluble proteins in mice. I. Priming and tolerance in newborns. *J Immunol*. 1981;127(4):1518–1524.
77. Haverson K, Corfield G, Jones PH, et al. Effect of oral antigen and antibody exposure at birth on subsequent immune status. A study in neonatal pigs. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;150(2):192–204.
78. Alves AC, Ramaldes GA, Oliveira MC, et al. Ovalbumin encapsulation into liposomes results in distinct degrees of oral immunization in mice. *Cell Immunol*. 2008;254(1):63–73.
79. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1301–1308: quiz 9-10.
80. Scholl I, Untersmayr E, Bakos N, et al. Antiulcer drugs promote oral sensitization and hypersensitivity to hazelnut allergens in BALB/c mice and humans. *AmJClin Nutr*. 2005;81(1):154–160.
81. Untersmayr E, Scholl I, Swoboda I, et al. Antacid medication inhibits digestion of dietary proteins and causes food allergy: a fish allergy model in BALB/c mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(3):616–623.
82. Brunner R, Wallmann J, Szalai K, et al. Aluminium per se and in the anti-acid drug sucralfate promotes sensitization via the oral route. *Allergy*. 2009;64(6):890–897.
83. Untersmayr E, Bakos N, Scholl I, et al. Anti-ulcer drugs promote IgE formation toward dietary antigens in adult patients. *FASEB J*. 2005;19(6):656–658.
84. Janzi M, Kull I, Sjoberg R, et al. Selective IgA deficiency in early life: association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol*. 2009;133(1):78–85.
85. Cunningham-Rundles C, Brandeis WE, Good RA, Day NK. Milk precipitins, circulating immune complexes, and IgA deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1978;75(7):3387–3389.
86. Husby S, Oxelius VA, Svehag SE. IgG subclass antibodies to dietary antigens in IgA deficiency quantification and correlation with serum IgG subclass levels. *Clin Immunol Immunopathol*. 1992;62(1 Pt. 1):85–90.

87. DePaolo RW, Abadie V, Tang F, et al. Co-adjuvant effects of retinoic acid and IL-15 induce inflammatory immunity to dietary antigens. *Nature*. 2011;471(7337):220–224.
88. Atarashi K, Honda K. Microbiota in autoimmunity and tolerance. *Curr Opin Immunol*. 2011;23(6):761–768.
89. MacDonald TT, Carter PB. Isolation and functional characteristics of adherent phagocytic cells from mouse Peyer's patches. *Immunology*. 1982;45(4):769–774.
90. McClelland DB. Peyer's-patch-associated synthesis of immunoglobulin in germ-free, specific-pathogen-free, and conventional mice. *Scand J Immunol*. 1976;5(8):909–915.
91. Ishikawa H, Tanaka K, Maeda Y, et al. Effect of intestinal microbiota on the induction of regulatory CD25+ CD4+ T cells. *Clin Exp Immunol*. 2008;153(1):127–135.
92. Walton KL, Galanko JA, Balfour Sartor R, Fisher NC. T cell-mediated oral tolerance is intact in germ-free mice. *Clin Exp Immunol*. 2006;143(3):503–512.
93. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*. 2001;291(5505):881–884.
94. Hall JA, Bouladoux N, Sun CM, et al. Commensal DNA limits regulatory T cell conversion and is a natural adjuvant of intestinal immune responses. *Immunity*. 2008;29(4):637–649.
95. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*. 2009;139(3):485–498.
96. Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lecuyer E, et al. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity*. 2009;31(4):677–689.
97. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(27):12204–12209.
98. Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(4):516–520.
99. Thompson-Chagoyan OC, Fallani M, Maldonado J, et al. Faecal microbiota and short-chain fatty acid levels in faeces from infants with cow's milk protein allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(3):325–332.
100. Rodriguez B, Prioult G, Hacini-Rachinel F, et al. Infant gut microbiota is protective against cow's milk allergy in mice despite immature ileal T-cell response. *FEMS Microbiol Ecol*. 2012;79(1):192–202.
101. Okamoto Y, Freihorst J, Ogra PL. Maternal determinants of neonatal immune response to ovalbumin: effect of breast feeding on development of anti-ovalbumin antibody in the neonate. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1989;89(1):83–89.

102. Polte T, Hansen G. Maternal tolerance achieved during pregnancy is transferred to the offspring via breast milk and persistently protects the offspring from allergic asthma. *Clin ExpAllergy*. 2008;38(12):1950–1958.
103. Matson AP, Thrall RS, Rafti E, Puddington L. Breastmilk from allergic mothers can protect offspring from allergic airway inflammation. *Breastfeed Med*. 2009;4(3):167–174.
104. Fusaro AE, de Brito CA, Taniguchi EF, et al. Balance between early life tolerance and sensitization in allergy: dependence on the timing and intensity of prenatal and postnatal allergen exposure of the mother. *Immunology*. 2009;128(1 Suppl.):e541–e550.
105. Ando T, Hatsushika K, Wako M, et al. Orally administered TGF-beta is biologically active in the intestinal mucosa and enhances oral tolerance. *J Allergy Clin Immunology*. 2007;120(4):916–923.
106. Verhasselt V, Milcent V, Cazareth J, et al. Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma. *Nat Med*. 2008;14(2):170–175.
107. Matson AP, Zhu L, Lingenheld EG, et al. Maternal transmission of resistance to development of allergic airway disease. *J Immunol*. 2007;179(2):1282–1291.
108. Matson AP, Thrall RS, Rafti E, Lingenheld EG, Puddington L. IgG transmitted from allergic mothers decreases allergic sensitization in breastfed offspring. *Clin Mol Allergy*. 2010;8:9.
109. Baker K, Qiao SW, Kuo T, et al. Immune and non-immune functions of the (not so) neonatal Fc receptor. *FcRn. Semin Immunopathol*. 2009;31(2):223–236.
110. Jarvinen KM, Laine ST, Jarvenpaa AL, Suomalainen HK. Does low IgA in human milk predispose the infant to development of cow's milk allergy? *Pediatr Res*. 2000;48(4):457–462.
111. Labbok MH, Clark D, Goldman AS. Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(7):565–572.
112. Bottcher MF, Jenmalm MC, Garofalo RP, Bjorksten B. Cytokines in breast milk from allergic and nonallergic mothers. *Pediatr Res*. 2000;47(1):157–162.
113. Hawkes JS, Bryan DL, James MJ, Gibson RA. Cytokines (IL-1beta, IL-6, TNF-alpha, TGF-beta1, and TGF-beta2) and prostaglandin E2 in human milk during the first three months postpartum. *Pediatr Res*. 1999;46(2):194–199.
114. Fox AT, Sasieni P, du Toit G, Syed H, Lack G. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):417–423.
115. Sicherer SH, Wood RA, Stablein D, et al. Maternal consumption of peanut during pregnancy is associated with peanut sensitization in atopic infants. *J Allergy ClinImmunol*. 2010;126(6):1191–1197.

Métodos diagnósticos *in vitro* en la evaluación de la hipersensibilidad alimentaria

Robert G. Hamilton *Division of Allergy and Clinical Immunology. Departments of Medicine and Pathology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MA, USA*

Conceptos clave

- Las determinaciones serológicas positivas de anticuerpos IgE específicos de alimentos confirman la sensibilización y respaldan un diagnóstico de alergia alimentaria basado en la anamnesis.
- Tres autoanalizadores de anticuerpos IgE empleados universalmente muestran una sensibilidad analítica comparable (0,1 kU_A/l), así como una precisión intraanálisis y una reproducibilidad interanálisis excelentes, pero detectan concentraciones cuantitativamente diferentes de anticuerpos IgE para cualquier alimento determinado.
- Desconocemos la relevancia clínica de las concentraciones bajas de anticuerpos IgE específicos de alimentos (< 0,35 kU_A/l).
- Una cifra de concentración de IgE (kU_A/l) específica de alimentos puede usarse con prudencia como factor de riesgo para seleccionar alimentos concretos con vistas a facilitar las decisiones sobre la necesidad de una

provocación alimentaria oral.

- La serología de IgE específica de componentes alérgenos facilita el diagnóstico, al identificar reactividades cruzadas entre pólenes y alimentos y, en algunos casos (p. ej., cacahuete), detectar el riesgo de reacciones alérgicas alimentarias graves.
- Las determinaciones de anticuerpos IgG o IgG4 específicas de alimentos no deben realizarse en el estudio diagnóstico de pacientes con alergia alimentaria, porque no existen indicios objetivos de su participación en la inducción de reacciones de hipersensibilidad inmediatas.
- Los anticuerpos IgG/IgA contra trigo, gliadina y endomisio, y específicos de transglutaminasa tisular son útiles en la evaluación de celiaquía en los pacientes.

Introducción

El laboratorio clínico es esencial en el diagnóstico y tratamiento de un porcentaje estimado del 6% de los niños y el 3,7% de los adultos que manifiestan síntomas alérgicos tras el consumo de alimentos [1]. La detección de anticuerpos específicos de alimentos ayuda al clínico a diferenciar entre reacciones mediadas por la inmunidad (alergia alimentaria y celiaquía) e intolerancia no inmunitaria provocada por el consumo de alimentos. El proceso diagnóstico comienza por una anamnesis y una exploración física exhaustivas, en las que uno o más síntomas alérgicos se asocian con el consumo de un alimento. Estas reacciones pueden afectar a la piel (prurito, urticaria, angioedema, enrojecimiento), tubo digestivo (prurito oral, náuseas, vómitos, diarrea), nariz/vías respiratorias (congestión nasal, rinorrea, prurito ocular, estornudos, prurito nasal, edema laríngeo, sibilancias, disnea) y/o sistema cardiovascular (mareo, síncope, hipotensión).

La hipersensibilidad, tal y como se emplea en este capítulo, es el término elegido para denotar un síntoma definido objetivamente y reproducible (reacciones agudas, urticaria, síndrome de alergia bucal) que se produce tras el consumo o exposición a una sustancia alimentaria. Una vez que el clínico alcanza un alto grado de sospecha de que la exposición al alimento está provocando una reacción de hipersensibilidad, el segundo nivel del algoritmo diagnóstico consiste en confirmar la sensibilización evaluando los anticuerpos específicos de alimento del paciente. Esto supone un análisis *in vivo* de anticuerpos IgE (p. ej., pruebas cutáneas; v. capítulo 21) o *in vitro* de anticuerpos IgE, IgG o IgA específicos de alimentos, realizado en el laboratorio clínico. Este capítulo se ocupa del segundo. Si el resultado de los anticuerpos no concuerda con la anamnesis, un tercer nivel de la evaluación podría consistir en un análisis de provocación *in vivo* (p. ej., provocación alimentaria oral; v. capítulo 21). Por tanto, los análisis de laboratorio ayudan a clasificar los síntomas provocados por alimentos, y mediados inmunológicamente, en hipersensibilidad alérgica, en la que participan anticuerpos IgE específicos de alimentos, e hipersensibilidad no mediada por IgE (p. ej., celiaquía), que implica anticuerpos IgG e IgA específicos de gliadina y células inmunitarias.

Análisis de anticuerpos específicos de alimentos

La IgE fue identificada como isotipo de inmunoglobulinas exclusivo y mediador de reacciones de hipersensibilidad inmediatas en 1967 [2]. Ese mismo año, se describió la prueba de radioalergoadsorción como método para detectar anticuerpos IgE específicos de alérgenos en el suero humano [3]. La prueba original consistía en la unión covalente de una mezcla de componentes extraídos de una sola fuente alérgena (p. ej., cacahuete) o una mezcla de extractos de alérgenos (p. ej., cacahuete, huevos de gallina, leche de vaca, soja, trigo, bacalao) en una única matriz de celulosa activada (disco de papel). Cuando se incubaba con el suero del paciente, los anticuerpos específicos contra cualquiera de esos componentes se unían. Un lavado con amortiguador eliminaba las proteínas séricas no unidas y los anticuerpos IgE unidos se detectaban mediante un reactivo anti-IgE Fc humana marcado con I^{125}. El análisis se calibró inicialmente usando un suero (heterólogo) con anticuerpos IgE específicos del polen de abedul incubado en múltiples diluciones usando discos de alérgeno del polen de abedul. Las concentraciones relativas de anticuerpos IgE detectadas se describieron respecto a una unidad definida arbitrariamente y se clasificaron en grupos.

A lo largo de los años, los reactivos del análisis han mejorado mucho, aunque los análisis actuales de anticuerpos IgE emplean la misma química básica [4]. Se usan nuevas matrices de fase sólida que tienen mayor capacidad de unión. Los análisis generan una respuesta fluorescente o quimioluminiscente, y ya no es necesario detectar la radioactividad. El uso de marcadores enzimáticos no isótopos en vez de radioisótopos ha prolongado la fecha de caducidad (estabilidad) de los reactivos. Además, se han eliminado los problemas de seguridad asociados al uso de radioisótopos. Los sistemas de análisis principales existentes en todo el mundo son autoanalizadores. La automatización y la capacidad de acceso aleatorio de estos autoanalizadores informatizados han mejorado su precisión intraanálisis y su reproducibilidad interanálisis [5]. Hay menos errores de clasificación y de transcripción gracias a la eliminación de los fallos de mezcla de reactivos. Se ha logrado una mayor calidad en los resultados de anticuerpos IgE con un plazo de entrega más corto. Hoy en día, los análisis se calibran mediante un sistema heterólogo y genérico que cuenta con una química de dos puntos de IgE (anticuerpos de captura y detección). Los análisis clínicos actuales emplean un estándar de IgE que deriva del preparado de referencia de IgE sérica total de la OMS (OMS 75/502). Esto ha permitido una mayor concordancia de resultados en los análisis y una sensibilidad analítica común de 0,1 kUI/l (1 UI = 2,4 ng de IgE). A pesar del mejor límite inferior de detección del análisis, los resultados de anticuerpos IgE entre 0,1 y 0,35 kU/l tienen una relevancia clínica desconocida. Deben ser

interpretados por parte de un clínico experto conocedor de los antecedentes del paciente y las exposiciones a alérgenos referidas. A medida que las concentraciones de anticuerpos IgE se elevan por encima de 0,35 kU/l, su concentración relativa es progresivamente más predictiva en personas alérgicas a alimentos de un proceso alérgico inmediato, así determinado por los criterios de valoración de la provocación alimentaria oral [6].

A pesar del gran trabajo dedicado a establecer un sistema de calibración común basado en el preparado de referencia de IgE de la OMS, los tres análisis principales (tabla 8.1) usados ampliamente en la mayoría de los países aportan resultados ligeramente distintos para cualquier alérgeno oral específico [5,7,8]. Esto resulta especialmente cierto cuando se usan extractos de alimentos como reactivos. La extracción de alérgenos alimentarios es un proceso variable cuyo resultado es la incorporación de cantidades diferentes de alérgenos a los reactivos de distintos análisis. Esto culmina en una concordancia excelente entre los tres sistemas de autoanalizadores en lo que respecta a la detección cualitativa (presencia o ausencia) de anticuerpos IgE en un suero. Sin embargo, cuantitativamente, las concentraciones de IgE reseñadas por estos tres análisis no concuerdan precisamente entre sí [5,7,8]. Aún no está claro si la variabilidad interanálisis observada podría resolverse si los tres sistemas de análisis, que cuentan con químicas de acoplamiento diferentes, utilizaran extractos idénticos o componentes alérgenos naturales o recombinantes como reactivos.

Tabla 8.1

Análisis de IgE específica de alérgeno disponibles actualmente en laboratorios clínicos de América del Norte.

Fabricante [a]	Nombre del análisis	Tipo de instrumento	Unidades de los resultados
Hycor Biomedical	HYTEC 288	Autoanalizador	kU_A/l (cuantitativas)
Siemens Healthcare	Immulite System	Autoanalizador	kU_A/l (cuantitativas)
Thermo Fisher Scientific	ImmunoCAP System	Autoanalizador	kU_A/l (cuantitativas)
Thermo Fisher Scientific	ISAC System [a]	Micromatriz con chip	ISU (semicuantitativas)
Thermo Fisher Scientific	ImmunoCAP Rapid	Prueba de flujo lateral en el centro asistencial	Positivo/negativo (clase visual 1-3; lector)

[a] El ISAC no está aprobado por la FDA para pruebas clínicas en pacientes.

Se ha desarrollado un nuevo análisis inmunocromatográfico de anticuerpos IgE para la detección rápida de un número limitado de aeroalérgenos y alérgenos alimentarios [9]. La casete manual ha sido diseñada como análisis de anticuerpos IgE de flujo lateral en el centro asistencial (p. ej., ImmunoCAP Rapid). Diez líneas finas de extractos de alérgenos están unidas a una superficie de papel activada y se aplica una gota de sangre al dispositivo. Unos minutos después, se añade amortiguador a un pocillo conjugado que

migra oro coloidal anti-IgE por el papel. Si hay IgE unidas a la línea de alérgeno, el oro anti-IgE se une, produciendo una línea roja apreciable a simple vista o con un escáner óptico. Aunque este dispositivo ha sido configurado con 10 alimentos, la FDA estadounidense ha restringido su venta como prueba en el centro asistencial en EE. UU. para la detección de IgE específicas de alimentos. Como la presencia de anticuerpos IgE no es sinónimo de enfermedad alérgica, la decisión de la FDA se debió a los problemas previstos ante interpretaciones erróneas de los resultados de anticuerpos IgE específicos de alimentos por parte de los médicos de atención primaria o pacientes que podrían conducir a la evitación inadecuada de alimentos.

La adición más reciente a las determinaciones de IgE específicas de alérgenos es el chip de alérgenos en fase sólida a base de micromatrices o análisis ISAC. El ISAC es un chip activado con la impronta de componentes alérgenos naturales purificados o recombinantes (tabla 8.2; v. tabla 8.1) de más de 100 especificidades en puntos por triplicado en un patrón de matriz definido [10,11]. Sobre el chip recubierto de alérgenos se deposita una muestra de suero humano (30 μl), y los anticuerpos específicos de cualquier isotipo se unen. Tras un lavado con amortiguador, se extiende una capa de anti-IgE marcada con fluorescencia sobre la misma superficie para detectar IgE unida. Después del último lavado con amortiguador, la fluorescencia unida se cuantifica en un escáner de chips. El ISAC evalúa eficazmente la reactividad cruzada de anticuerpos, especialmente entre alérgenos de pólenes y alimentos. Su sensibilidad analítica se aproxima a la del análisis *singleplex* y comunica los resultados en ISU, que es una medida semicuantitativa. El hecho de que sea necesario analizar un repertorio fijo de alérgenos se considera una limitación restrictiva por exceso de determinaciones cuando el clínico solo desea un número limitado de anticuerpos IgE específicos. Además, un segundo problema es el potencial de interferencia por parte de anticuerpos no IgE como resultado del uso de micropuntos limitadores de alérgenos.

Tabla 8.2

Principales componentes alérgenos específicos de especie de los alimentos en los análisis serológicos de anticuerpos IgE.

Huevo de gallina *(Gallus domesticus)*	
Clara de huevo	Gal d 1 (ovomucoide) Gal d 2 (ovoalbúmina) Gal d 3 (conalbúmina)
Yema de huevo	Gal d 5 (albúmina)
Leche de vaca *(Bos domesticus)*	Bos d 4 (α-lactoalbúmina) Bos d 5 (β-lactoglobulina) Bos d 8 (caseína) Bos d lactoferrina
Pescado (bacalao) *(Gadus morhua)*	Gad c 1 (parvalbúmina: proteína de unión al calcio)
Gamba *(Penaeus monodon)*	Pen m 2 (arginina cinasa) Pen m 4
Frutos secos y semillas	
Anacardo *(Anacardium occidentale)*	Ana o 2 (proteína tipo legumina)
Nuez de Brasil *(Bertholletia exelsa)*	Ber e 1 (albúmina 2S)

Avellana *(Corylus avellana)*	Cor a 9 (globulina 11S)
Nuez *(Juglans* spp.)	Jug r 1 (albúmina 2S) Jug r 2 (globulina tipo vicilina 7S)
Sésamo *(Sesamum indicum)*	Ses i 1 (albúmina 2S)
Leguminosas	
Cacahuete *(Arachis hypogaea)*	Ara h 1 (glicinina: depósito de semillas) Ara h 2 (conglutina: inhibidor de tripsina) Ara h 3 (glicinina: depósito de semillas) Ara h 6 (conglutina: albúmina 2S)
Soja *(Glycine max)*	Gly m 5 Gly m 6 (albúmina 2S)
Cereales	
Trigo sarraceno *(Fagopyrum esculentum)*	Fag e 2
Trigo *(Triticum aestivum)*	Tri a 14 Tri a 19.010 (gliadina, gluten)
Frutas	
Kiwi *(Actinidia deliciosa)*	Act d 1 (actinidina: cisteína proteasa) Act d 5

Tabla 8.3

Componentes de alimentos y aeroalérgenos con reactividad cruzada en análisis serológicos de anticuerpos IgE.

Tropomiosina: proteína muscular de unión a la actina que regula la mecánica de la actina en la contracción muscular	
Anisakis, gusano del arenque *(Anisakis simplex)*	Ani s 3
Cucaracha alemana *(Blattella germanica)*	Bla g 7
Ácaro del polvo *(Dermatophagoides pteronyssinus)*	Der p 10
Gamba *(Penaeus monodon)*	Pen m 1
Albúmina sérica: proteína de la sangre que transporta grasas y ácidos grasos al tejido muscular	
Vaca *(Bos domesticus)*	Bos d 6
Perro *(Canis familiaris)*	Can f 3
Caballo *(Equus caballus)*	Equ c 3
Gato *(Felis domesticus)*	Fel d 2
Proteínas de transferencia de lípidos inespecíficas: proteínas vegetales conservadas que sirven para transportar fosfolípidos y otros ácidos grasos entre las membranas celulares	
Cacahuete *(Arachis hypogaea)*	Ara h 9
Avellana *(Corylus avellana)*	Cor a 8
Nuez *(Juglans spp.)*	Jug r 3
Melocotón *(Prunus persica)*	Pru p 3
Artemisa	
Polen de olivo	
Plátano	
Proteínas relacionadas con la patogenia: familia PR-10 (homólogos de Bet v 1)	
Abedul *(Betula verrucosa)*	Bet v 1
Polen de avellano *(Corylus avellana)*	Cor a 1.010
Avellana *(Corylus avellana)*	Cor a 1.040
Manzana *(Malus domesticus)*	Mal d 1
Melocotón *(Prunus persica)*	Pru p 1
Soja *(Glycine max)*	Gly m 4
Cacahuete *(Arachis hipogaea)*	Ara h 8
Kiwi *(Actinidia deliciosa)*	Act d 8
Apio	
Profilina: proteína de unión a la actina implicada en el recambio dinámico y la reestructuración del citoesqueleto de la actina	
Abedul *(Betula verrucosa)*	Bet v 2
Látex de caucho natural *(Hevea brasiliensis)*	Hev b 8
Mercurio	
Hierba timotea	
Determinantes de hidratos de carbono con reactividad cruzada	
Bromelaína (piña)	MUXF3

Se ha descrito una micromatriz análoga basada en chips para la detección de anticuerpos IgE que usa extractos de alérgenos en vez de componentes alérgenos [12]. No obstante, su rendimiento frente a dispositivos precedentes ya establecidos requerirá más estudios. Ninguno de los dispositivos a base de chips ha recibido el visto bueno de la FDA para uso clínico. Por tanto, sus datos se usan actualmente como respaldo complementario a los resultados de anticuerpos IgE basados en autoanalizadores diagnósticos *singleplex*.

Indicaciones para el análisis de IgE específicas de alérgenos

De acuerdo con las directrices de consenso del NIAID [1,13], las personas que presentan anafilaxia o síntomas cutáneos, oculares, respiratorios altos o bajos, digestivos o cardiovasculares de minutos a horas después de ingerir un alimento son candidatos a la evaluación. Además, hay que plantear el estudio en niños con esofagitis, enterocolitis o enteropatía eosinófilas, y dermatitis atópica. La detección de IgE específicas de alimentos en el suero de personas con estos trastornos identifica al individuo como sensibilizado y en riesgo de sufrir reacciones clínicas si vuelve a exponerse al mismo alimento. Múltiples estudios han detectado que huevos de gallina, leche de vaca, cacahuetes, productos de soja, trigo, frutos secos y pescado son los responsables del 90% de las reacciones a alimentos en los niños [1,13-16]. Por el contrario, los adultos tienen reacciones alérgicas con más frecuencia a cacahuetes, frutos secos, pescado y marisco. Y, aún más importante, la presencia exclusiva de IgE específica de alimentos no es suficiente para considerar que una persona tiene alergia alimentaria sin relacionarla con antecedentes recogidos objetivamente de reacción tras la exposición al alimento en cuestión.

Detección de anticuerpos IgG e IgA en la celiaquía

La celiaquía es una enteropatía autoinmunitaria en la que el recubrimiento del intestino delgado resulta dañado y se pone en peligro la absorción de nutrientes. Esto provoca síntomas digestivos consistentes en dolor abdominal, distensión, diarrea, náuseas y vómitos, que se solapan con los síntomas alérgicos mediados por IgE específicas de alimentos. Está desencadenada por la ingesta del gluten presente en el trigo, la cebada, el centeno y posiblemente también la avena, que desencadena una respuesta de anticuerpos [17]. Clásicamente, la única forma de diagnosticar celiaquía era mediante biopsias invasivas. Con los análisis de IgG e IgA antigliadina se ha reducido la necesidad de biopsias diagnósticas. La eliminación del gluten de la dieta suele restaurar las vellosidades intestinales y reanudar la adsorción de alimentos. Parte de los mismos análisis recogidos en la tabla 8.1 y ELISA menos automatizados se usan para detectar anticuerpos IgG e IgA específicos de la gliadina del trigo, y antiendomisio y transglutaminasa tisular en el suero de pacientes con sospecha de celiaquía [17-19]. La presencia de autoanticuerpos IgA séricos contra transglutaminasa tisular y endomisio es predictiva de anomalías en el intestino delgado y, por tanto, apunta a celiaquía.

Alérgenos alimentarios

Aunque hay varios cientos de alimentos que contienen alérgenos conocidos, solo un pequeño número (huevos de gallina, leche de vaca, cacahuetes, soja, trigo, frutos secos y pescado) provocan la mayoría de las reacciones alérgicas a alimentos [20]. Clásicamente, las moléculas alérgenas se extraían de alimentos animales y vegetales complejos utilizando distintos protocolos de procesamiento. Esto da lugar a mezclas de moléculas inmunógenas (incluidas las alérgenas) que desencadenan anticuerpos y aquellas que no son inmunógenas. Lo ideal sería un extracto fisiológico de alimento preparado de tal forma que conserve y contenga todas las moléculas alérgenas presentes en ese alimento [21]. Estos extractos de alérgenos alimentarios se fijan entonces sobre una fase sólida, empleando una de varias reacciones químicas. El uso de estos reactivos con alérgenos alimentarios debería permitir teóricamente la detección exhaustiva de anticuerpos IgE contra todos los alérgenos clínicamente relevantes de un alimento determinado.

En ocasiones, un componente alérgeno importante demuestra ser lábil durante el proceso de fabricación y se complementa con un alérgeno natural o recombinante. Esta práctica, no obstante, puede dar lugar a consecuencias imprevistas debido a la similitud estructural con moléculas de otros grupos alérgenos. Un buen ejemplo es la familia de reactivos cruzados homólogos PR-10/Bet v 1, en la que la avellana se complementó con Cor a 1 lábil [22]. Debido a la reactividad cruzada entre Bet v 1 derivado de polen de abedul y Cor a 1 de avellana, bien documentada, el suero de personas con alergia al polen de abedul que contenía IgE anti-Bet v 1 empezó a detectarse fuertemente y comunicarse como contenedor de concentraciones altas de IgE antiavellana al utilizar este reactivo. Para el clínico que recibe el informe serológico, no es fácil determinar si la IgE específica de avellana reseñada en este análisis resulta de IgE anti-Bet v 1 con reactividad cruzada o se trata realmente de IgE específica para Cor a 1. A diferencia de la IgE específica de Cor a 1 con reactividad cruzada, la presencia de IgE anti-Cor a 9 y 14 (proteínas de depósito de avellana) significa una sensibilización directa a este fruto seco [23]. Es posible que la detección de IgE anti-Bet v 1 con reactividad cruzada resulte útil a algunos clínicos en la evaluación de personas con sospecha de alergia a las avellanas. Sin embargo, esto sigue sin estar claro, y actualmente se está investigando más sobre la relevancia clínica de los anticuerpos IgE con reactividad cruzada.

Componentes alérgenos de los alimentos

Con los alimentos se añade un nivel más de complejidad, porque se consumen en crudo o procesados por ebullición o asados, o en forma de alimentos desecados o fermentados. Así pues, ha sido difícil que los fabricantes de análisis de anticuerpos IgE recreen la presentación ideal de los antígenos alimentarios en sus reactivos. Las variaciones en el número y la estructura de los epítopos antigénicos también cambian o se destruyen durante la digestión en el tubo digestivo con la exposición natural. Además, es posible la creación de epítopos antigénicos como neoantígenos o su destrucción en el proceso de fabricación (extracción, acoplamiento químico). Algunos extractos de alimentos, por ejemplo, los preparados con manzanas, incluso muestran diferencias según la variedad. Otros, como el apio, la avellana y el cacahuete, parecen ser más constantes en su composición en las distintas variedades [20]. El procesamiento por calor es un problema particular en la extracción, ya que a menudo altera la potencia alérgena de extractos de alimentos usados con fines diagnósticos, especialmente en la manzana, la avellana y el apio.

Está aumentando progresivamente el número de moléculas alérgenas principales en extractos de alimentos complejos que se identifican, aíslan, clonan, secuencian y reproducen en forma de componentes alérgenos recombinantes [24]. Estos alérgenos recombinantes que no mantienen sus epítopos antigénicos valorados empíricamente en análisis diagnósticos de anticuerpos IgE pueden sustituirse con moléculas naturales aisladas directamente de extractos de alimentos. Las proteínas con estructuras y funciones biológicas análogas en distintas especies vegetales son reconocidas por el mismo anticuerpo IgE, aunque no se haya producido una exposición conocida a ese alérgeno concreto. Estas interacciones representan la reactividad cruzada de los anticuerpos IgE entre moléculas de estructura similar. De los alérgenos componentes identificados y producidos en forma de proteínas recombinantes, hay varias proteínas alimentarias que reflejan la especificidad de especies. Es posible usar un grupo diferente de componentes alimentarios para identificar anticuerpos IgE con reactividad cruzada contra familias de proteínas alérgenas estructuralmente similares presentes en alimentos y aeroalérgenos [25-27]. Los componentes alimentarios específicos disponibles para el análisis de anticuerpos IgE en suero de pacientes mediante el ISAC basado en chips están resumidos en las tablas 8.2 (específicos de especie) y 8.3 (reactividad cruzada entre alimentos y aeroalérgenos). Este último grupo, con una gran homología compartida, incluye las familias del homólogo PR-10/Bet v 1, proteína de transferencia de lípidos, tropomiosina y profilina, que pueden promover un síndrome alérgico al polen y los alimentos, y alérgenos con determinantes de hidratos de carbono de reactividad cruzada (DHCC) que muestran abundante reactividad cruzada entre los alimentos.

El cacahuete es el único alimento para el que se ha descubierto que los análisis de IgE específicas de componentes añaden información útil con vistas al diagnóstico en el intento de minimizar las provocaciones alimentarias orales. En una primera cohorte de nacimiento poblacional, se realizó un diagnóstico por componentes empleando análisis de micromatriz para diferenciar entre niños de 8 años con IgE anticacahuete positiva y fracaso en la provocación alimentaria oral, y aquellos que sí tuvieron éxito en la provocación y, por tanto, se consideró que toleraban los cacahuetes [28]. Este estudio comunicó que cerca de un cuarto (22,4%) de los niños con IgE antiextracto de cacahuete positiva (sensibilizados) realmente fracasaron en la provocación alimentaria oral con cacahuete. Además, identificaron el Ara h 2 como el componente específico más importante de la IgE anticacahuete que mejor predecía la alergia clínica evidenciada por el fracaso en la provocación alimentaria oral con cacahuete. Estudios posteriores [29,30] han reproducido esta observación de que los anticuerpos IgE específicos contra Ara h 2 distinguen eficazmente los niños con alergia y tolerancia al cacahuete. Si se emplea un criterio de positividad de 0,35 kU_A/l, la IgE anti-Ara h 2 medida por ImmunoCAP presenta una sensibilidad y especificidad diagnósticas del 88 y el 84%, respectivamente. Otros investigadores han hecho hincapié en que no solo hay que considerar la IgE positiva anti-Ara h 2, sino también anti-Ara h 1 y 3 en la identificación de personas en riesgo de sufrir reacciones a los cacahuetes [31]. Se identificaron IgE anti-Ara h 1, Ara h 2 y Ara h 3 positivas en el 60, el 72,7 y el 43,6%, respectivamente, de niños con alergia al cacahuete. Estas cifras contrastan con el 7,4, el 1,5 y el 7,4% en el grupo de niños con tolerancia a este alimento [31]. Los valores cuantitativos de IgE anti-Ara h 1, 2 y 3 también eran significativamente mayores en el grupo con alergia. Por último, Ara h 8 es estructuralmente similar al Bet v 1 del polen de abedul. Un resultado positivo de IgE anti-Ara h 8 en ausencia de IgE anti-Ara h 1, 2 y 3 tendía a significar tolerancia a los cacahuetes en la mayoría de las personas [32]. Cuando se produjeron reacciones en individuos con IgE anti-Ara h 8 positiva exclusivamente, solían ser leves y restringidas a la cavidad oral. Así pues, en el momento actual, el cacahuete parece ser el principal alimento en el que los análisis por componentes de anticuerpos IgE mejoran claramente la información diagnóstica respecto a la determinación de IgE específica de alimentos basada en extractos de cacahuete.

Epítopos de alérgenos alimentarios

Los análisis de anticuerpos IgE disponibles actualmente (v. tabla 8.1) solo aportan una medida de la presencia y concentración de anticuerpos IgE contra alérgenos intactos extraídos de alimentos. Sin embargo, la especificidad o diversidad de los anticuerpos IgE, junto con su concentración, afinidad y la actividad específica de IgE (cociente IgE específica/IgE total), contribuyen a si el estado de sensibilización (IgE positiva) se traducirá en la manifestación de síntomas alérgicos tras la exposición repetida al alérgeno [33,34]. Al identificar el patrón del paciente de epítopos de unión a IgE específica, confiábamos en que esta información adicional permitiera conocer mejor el riesgo del paciente de sufrir reacciones leves o graves, y el grado de persistencia de su hipersensibilidad de la infancia a la etapa adulta.

Con este fin, se ha cartografiado la especificidad de anticuerpos IgE específicos frente a epítopos de unión a IgE secuenciales (lineales) y conformacionales en algunos alérgenos alimentarios [35]. Los epítopos secuenciales formados por aminoácidos contiguos sobreviven a la desnaturalización por calor durante el cocinado y la digestión del tubo digestivo, mientras que los epítopos de conformación dependientes de la estructura terciaria del alérgeno a menudo no sobreviven a la desnaturalización. En el pasado, las proteínas alérgenas digeridas por proteasas o escindidas químicamente se detectaban mediante análisis de método Western junto con sueros que contenían anticuerpos IgE. A continuación se secuenciaban los aminoácidos de los fragmentos de alérgenos unidos a IgE [36]. Más recientemente, los péptidos superpuestos que atraviesan las secuencias primarias de aminoácidos de los alérgenos alimentarios caracterizados se acoplan en membranas o chips de micromatriz y se someten a sueros con IgE [37,38]. Se ha demostrado que los epítopos secuenciales unidos a IgE contienen 5-8 aminoácidos o más. El número de aminoácidos y las secuencias reales de los epítopos lineales reconocidos por IgE específica antileche, huevo y cacahuete suelen variar en los pacientes. Por el contrario, los estudios de epítopos conformacionales han sido más limitados debido a la dificultad de preservar la estructura tridimensional. Sin embargo, sabemos que son importantes en el síndrome de alergia bucal y alergias respiratorias, y varían en su capacidad de resistir la digestión gástrica [39]. Cuanto mayor sea la diversidad de epítopos de unión a IgE (o la especificidad de la respuesta de IgE), mayor riesgo tendrá la persona de sufrir reacciones alérgicas graves al cacahuete, el huevo y la leche [38-40], de acuerdo con datos históricos. Sin embargo, como los patrones de unión a epítopos de un alimento determinado son heterogéneos en los pacientes con antecedentes de alergias alimentarias comparables, la aplicación de la cartografía de epítopos en el diagnóstico y pronóstico de las alergias alimentarias se considera limitada [41]. Además, dado que la detección de los anticuerpos IgE específicos de alimentos significa simplemente

sensibilización a un péptido o proteína, es mejor considerarlos como factor de riesgo y no prueba de que el alérgeno tendrá uniones cruzadas con IgE sobre las células efectoras y desencadenará la liberación de mediadores.

Concentraciones cuantitativas predictivas de IgE específica de alérgeno

La prueba definitiva para el diagnóstico de alergia oral es la provocación alimentaria oral. Sin embargo, como la administración controlada de un alimento a una persona que está posiblemente sensibilizada a él es una técnica laboriosa y potencialmente arriesgada, ha habido mucho interés por desarrollar métodos alternativos capaces de identificar individuos que no necesiten las provocaciones alimentarias orales. En sueros recogidos retrospectiva y prospectivamente de un grupo de niños con dermatitis atópica, se identificaron concentraciones de IgE específica que aportaron una probabilidad del 95% de fracaso de la provocación alimentaria oral con leche, huevo, cacahuete y pescado [42,43]. Estos se consideran estudios pioneros, porque fue la primera vez que la comunidad de alergólogos consideró una concentración cuantitativa de anticuerpo IgE específico para alimentos seleccionados como definidora de un punto de decisión clínica por encima del cual había una alta probabilidad de fracaso de la provocación alimentaria oral. Esto ha tenido como consecuencia la reducción del número de provocaciones en los pacientes.

Los estudios posteriores que intentaron replicar estos hallazgos iniciales tan importantes han mostrado grandes diferencias en la concentración de IgE antialimento observada, que predice una probabilidad determinada de fracaso en la provocación. Estas diferencias en los estudios de los niveles predictivos de decisión clínica descritos podrían atribuirse a diferencias en la dieta de las personas del estudio, alimentos específicos, características demográficas (especialmente edad), estado de enfermedad (p. ej., presencia o ausencia de dermatitis atópica), y el protocolo de la provocación y los métodos de análisis de los datos. Debido al amplio intervalo descrito de concentraciones de anticuerpos IgE específicos de alimentos asociadas con una probabilidad del 95% de fracaso en la prueba de provocación alimentaria oral (p. ej., tabla 8.4), hay que ser cuidadoso a la hora de extrapolar a un individuo la relevancia clínica de los valores cuantitativos de anticuerpos IgE basados en cifras de probabilidad predictiva poblacionales. Aunque algunos clínicos han decidido usar una concentración específica de IgE indicativa de una probabilidad publicada del 95% de fracaso en la provocación alimentaria oral, otros emplean un criterio de decisión sobre la concentración de anticuerpos que representa la probabilidad del 50% de éxito o fracaso en la provocación [50]. Unos pocos datos indican que podría existir una correlación entre la magnitud de la IgE específica y la gravedad de las reacciones clínicas en niños con alergia al huevo [51]. Sin embargo, por lo general, la magnitud de una concentración de IgE específica de alimentos no predice la gravedad de la reacción clínica [52]. Además, se ha apuntado a la presencia de una relación directa entre actividad específica de IgE (p. ej., cociente entre IgE

específica de cacahuete e IgE total) y gravedad de una reacción de provocación [53]. No obstante, otros investigadores han encontrado que el cociente entre IgE específica y total no es más útil que la concentración de IgE específica exclusivamente a la hora de predecir la gravedad de una provocación alimentaria oral [54].

Tabla 8.4

Revisión de los estudios clínicos que describen valores predictivos positivos de los análisis de IgE específicas de alimentos.

Estudio	N.º de individuos	% de dermatitis atópica	Promedio de edad (años)	Diseño del estudio	Alimento	Mediana de IgE total (kU/l) (intervalo)	Cifra de VPP (%)/concentración de IgE específica (kU/l)	Sensibilidad para la concentración de IgE (%)	Especificidad para la concentración de IgE (%)
Sampson y Ho [70]	196	100	5,2	Retrospectivo, PACIDCCP en el 64%	Leche de vaca	3.000 (100-40.000)	95/32	51	98
Sampson [43]	62	61	3,8	Prospectivo, PACIDCCP en el 34%	Leche de vaca	[a]	95/15	57	94
García-Ara et al. [70]	170	23	0,4	Prospectivo, provocación alimentaria oral controlada abierta en el 95%	Leche de vaca	[a]	95/5	30	99
Celik-Bilgili et al. [71]	398	88	1,1	Prospectivo, PACIDCCP o provocación abierta en todos	Leche de vaca	[a]	90/88,8	[a]	[a]
Sampson y Ho [42]	196	100	5,2	Retrospectivo, PACIDCCP en el 64%	Huevo de gallina	3.000 (100-40.000)	95/6	72	90
Sampson [43]	75	61	3,8	Prospectivo, PACIDCCP en el 33%	Huevo de gallina	[a]	98/7	61	95
Celik-Bilgili et al. [71]	227	88	1,1	Prospectivo, PACIDCCP o provocación abierta en todos	Huevo de gallina	[a]	95/12,6	[a]	[a]
Boyano Martínez et al. [72]	81	43	1,3	Prospectivo, provocación controlada abierta en todos	Clara de huevo	40 (3-597)	94,0,35	91	77
Osterballe et al. [73]	56	100	2,2	Prospectivo, provocación abierta en todos	Clara de huevo	[a]	100/1,5	60	100
Sampson y Ho [42]	196	100	5,2	Retrospectivo, PACIDCCP en el 64%	Cacahuete	3.000 (100-40.000)	95/15	73	92
Sampson [43]	68	61	3,8	Prospectivo, PACIDCCP en el 2%	Cacahuete	[a]	100/14	57	100
Maloney et al. [74]	234	57	6,1	Prospectivo; historia clínica, sin provocaciones	Cacahuete	[a]	99/13	60	96

Fuente: Modificado a partir de los datos de la referencia bibliográfica 49.

[a] No reseñado.

La concentración de anticuerpos IgE específicos de alérgenos también podría ayudar a predecir la evolución natural de una alergia al cacahuete [55], frutos secos [56], leche de vaca [57] y huevos de gallina [58]. Estos estudios reseñan concentraciones precisas de anticuerpos IgE específicos de alimentos por encima de las cuales es menos probable que una persona

desarrolle tolerancia a un alimento concreto a medida que va alcanzando la edad adulta. Además, cuanto más rápido sea el descenso de las concentraciones de IgE específica de un alimento, más probabilidad tiene la persona de desarrollar tolerancia al consumo de ese alimento con el tiempo [59].

Por último, los datos publicados de anticuerpos IgE específicos de alimentos expuestos en esta revisión que se relacionan con valores predictivos respecto al fracaso de la provocación alimentaria oral y desarrollo de tolerancia con la edad han sido obtenidos mediante el ImmunoCAP System (v. tabla 8.1). Como otros autoanalizadores reseñan resultados distintos para cualquier IgE específica de alérgeno en el mismo suero, ha surgido la duda de si es posible tomar decisiones sobre la necesidad de una provocación alimentaria oral utilizando anticuerpos IgE medidos en un análisis distinto del ImmunoCAP. Un estudio ha abordado directamente esta cuestión analizando sueros en ImmunoCAP e Immulite de pacientes con IgE positiva (> 0,1 kUA/l) contra clara de huevo de gallina, leche de vaca y/o cacahuete [60]. Las concentraciones de anticuerpos IgE de ambos análisis para los tres alimentos específicos mostraron una correlación elevada. Sin embargo, y aún más importante, los cocientes Immulite/ImmunoCAP (media ± 1 DE) determinados empíricamente fueron 4,85 ± 1,79 kU_A/l (huevo), 2,33 ± 1 kU_A/l (leche) y 1,86 ± 0,98 kU_A/l (cacahuete). Como los valores predictivos descritos para el ImmunoCAP exclusivamente varían según los estudios hasta en 10 órdenes de magnitud (v. tabla 8.4), posiblemente la mejor forma de usarlos en la toma de decisiones es como referencias relativas en vez de absolutas respecto a la necesidad de una provocación alimentaria oral. Así pues, estos datos de análisis que varían en menos de cinco órdenes de magnitud [60] indican que los resultados de IgE antihuevo, leche y cacahuete medidos en el Immulite también podrían ser útiles como puntos de referencia relativos en la toma de decisiones sobre la necesidad futura de una provocación alimentaria oral.

Parámetros y análisis de utilidad escasa o nula en el diagnóstico de alergia alimentaria

Hay varias determinaciones obtenidas en el laboratorio de inmunología clínica cuya utilidad diagnóstica en el estudio de un paciente con sospecha de alergia alimentaria es limitada.

IgE sérica total

El laboratorio clínico realiza una determinación cuantitativa de la IgE sérica total que, en circunstancias seleccionadas, resulta útil para el estudio diagnóstico de un paciente con alergia alimentaria. Por lo general, la IgE sérica total indica a grandes rasgos la predisposición atópica de un paciente. No obstante, como el intervalo de la población no atópica es amplio y varía con la edad, sigue siendo limitada en su valor predictivo para predecir enfermedad alérgica. Las pocas aplicaciones en las que la IgE sérica total es útil para el clínico incluyen: a) determinar si el paciente es candidato a recibir tratamiento anti-IgE (omalizumab, intervalo objetivo: 30-700 kU/l); b) definir la dosis de anti-IgE que debe administrarse, basada parcialmente en la concentración de IgE total basal del paciente; c) adjudicar significado clínico ante concentraciones de anticuerpos IgE específicos muy bajas cuando la actividad de IgE específica (cociente IgE específica/total) [61] es elevada, y 4) parte del estudio diagnóstico en la aspergilosis broncopulmonar alérgica, en la que una IgE sérica total elevada es un criterio diagnóstico, junto con un resultado positivo de IgE contra *Aspergillus fumigatus*.

Triptasa

El laboratorio cuantifica la triptasa de mastocitos mediante inmunoanálisis como marcador de desgranulación de los mastocitos en el shock anafiláctico. La triptasa es una esterasa sérica con cuatro subunidades, todas ellas con un lugar enzimáticamente activo. En reposo, los mastocitos contienen 10-35 pg de triptasa. Al activarse la célula, la triptasa se disocia de la heparina y se escinde rápidamente en sus monómeros como forma madura que pierde actividad enzimática. Las concentraciones de triptasa total en el suero de adultos sanos (sin enfermedad) son de media 5 µg/l (intervalo 1-10 µg/l). En un shock anafiláctico con hipotensión, es posible detectar concentraciones elevadas de triptasa (> 10 µg/l) en el suero de 1-4 h después del episodio [62]. El diagnóstico de mastocitosis sistémica se apoya en una concentración de triptasa total basal > 20 µg/l. En personas sin enfermedad, se observan concentraciones de triptasa madura < 1 µg/l, y > 1 µg/l de triptasa madura en

suero indica activación de mastocitos. Por tanto, la triptasa se usa principalmente para comprobar la desgranulación de los mastocitos tras un presunto episodio de anafilaxia y no como prueba diagnóstica habitual en alergología. Hay indicios recientes de que una concentración basal elevada de triptasa de mastocitos podría servir de marcador de riesgo para la anafilaxia grave por veneno de insectos [63]. Aún queda por determinar si las determinaciones de triptasa basal también serían útiles como factor de riesgo de reacciones graves en el estudio diagnóstico de pacientes con sospecha de alergias alimentarias.

Anticuerpos IgG específicos de antígenos alimentarios

En 1982, un estudio mostró que los anticuerpos monoclonales específicos de IgG4 humana podían inducir la liberación de histamina en los basófilos [64]. Esto llevó a la propuesta de que los anticuerpos IgG4 específicos de antígenos son reagínicos y a la expedición actual de pacientes insatisfechos con serología de IgE negativa que buscan determinaciones de IgG4 antialimentos para demostrar su «alergia alimentaria». Más tarde, se demostró que este fenómeno *in vitro* se debía a autoanticuerpos IgG4 contra IgE unidos a IgE (complejos IgG-IgE) sobre la superficie de basófilos que se activaban para liberar histamina tras la adición de anticuerpos monoclonales específicos de IgG4 humana [65,66]. Así pues, de acuerdo con todos los datos objetivos existentes, las pruebas serológicas de anticuerpos IgG o IgG4 específicos de antígenos alimentarios se consideran irrelevantes en el estudio de laboratorio de las alergias o intolerancias a alimentos [67]. De hecho, los anticuerpos IgG e IgG4 específicos de alérgenos alimentarios pueden considerarse marcadores de exposición a componentes de alimentos que son reconocidos por el sistema inmunitario humano como ajenos. Puesto que no hay datos objetivos de que los anticuerpos IgG induzcan reacciones de hipersensibilidad inmediatas, no deben realizarse determinaciones de anticuerpos IgG o IgG4 específicos de alimentos en el estudio diagnóstico de pacientes con sospecha de enfermedad alérgica.

Prueba de liberación de histamina de los basófilos

La prueba de LHB valora la liberación de histamina por parte de basófilos de sangre periférica que tiene lugar tras la unión cruzada de anticuerpos IgE ligados a receptores de superficie en los basófilos [68]. Por lo general, hay una buena correlación entre los resultados de la prueba de LHB y las pruebas intraepidérmicas y determinaciones serológicas de anticuerpos IgE específicos [69]. Sin embargo, las limitaciones asociadas a la identificación de la concentración óptima del alérgeno alimentario para la provocación y la

logística del traslado de sangre entera al laboratorio en el tiempo apropiado han relegado a la prueba de LHB a ser un análisis de investigación más que una prueba diagnóstica habitual. Por último, hay dudas sobre la elevada liberación espontánea de histamina en muestras de personas alérgicas a alimentos [70], un problema con basófilos no respondedores en el 10% de los individuos [71], y la inducción de liberación de histamina por activación del complemento y activación directa mediante reacciones idiosincrásicas al ácido acetilsalicílico que reducen la especificidad diagnóstica global de la prueba de LHB.

Otros parámetros

Los leucotrienos y las prostaglandinas se han usado en estudios de investigación para evaluar la inflamación alérgica. Se ha diseñado la prueba PAAC o PAAC-ELISA con el fin de medir los leucotrienos liberados de basófilos tras la exposición a alérgenos alimentarios [72]. Las dudas sobre una posible contaminación de los extractos de alérgenos con endotoxinas que podrían dar lugar a resultados falsos positivos en el PAAC-ELISA y los mismos problemas de logística y optimización de la prueba de LHB han limitado la utilidad habitual de esta prueba en el diagnóstico de alergia alimentaria.

Varias citocinas, como IL-4, IL-5, IL-13 e interferón γ, han sido medidas extensamente en los trabajos de investigación de inflamación alérgica alimentaria [73]. Sin embargo, las concentraciones de estas citocinas en el suero nunca han demostrado tener utilidad diagnóstica en el estudio de pacientes alérgicos.

La proteína catiónica eosinófila (ECP) es un parámetro de investigación usado para vigilar las cifras de eosinófilos tras las provocaciones alimentarias orales en personas alérgicas. Aunque se han descrito concentraciones elevadas de ECP después de provocaciones alimentarias orales positivas [74], los resultados indican que las determinaciones de ECP tienen una utilidad limitada en el estudio diagnóstico de pacientes alérgicos.

Consideraciones analíticas

Como los tres principales autoanalizadores de anticuerpos IgE (v. tabla 8.1) usados actualmente tienen químicas y esquemas de calibración heteróloga de IgE total similares y todos ellos comunican la misma sensibilidad analítica (0,1 kU_A/l), no es posible determinar con los datos del informe de laboratorio el método usado en el análisis. Sin embargo, puesto que los tres análisis especifican concentraciones de anticuerpos IgE diferentes [4-8], es importante conocer el método usado para realizar una determinación concreta de anticuerpos IgE. Por este motivo, es esencial que el método de análisis esté reseñado en el informe final del paciente. Además, las determinaciones tienen que ser realizadas en un laboratorio de inmunología clínica con licencia que participe con éxito en la supervisión externa de competencia revisada por pares, como la realizada por el College of American Pathologists [5]. En última instancia, es responsabilidad del clínico requerir que se cumplan estos criterios antes de usar los datos de anticuerpos IgE para respaldar un diagnóstico de enfermedad alérgica basado en la anamnesis y la exploración física [75].

Resumen

El diagnóstico de alergia alimentaria mediada por IgE sigue basándose en la historia clínica, y la sensibilización se confirma con determinaciones de IgE específica de alérgenos alimentarios en el laboratorio. La tecnología de análisis de anticuerpos IgE ha mejorado con el desarrollo de autoanalizadores reproducibles, reactivos controlados de alta calidad, análisis de flujo lateral en el centro asistencial y micromatrices basados en chips. Aunque estos dos últimos métodos facilitan en ocasiones el diagnóstico, el análisis *singleplex* de anticuerpos IgE a base de extractos de alérgenos alimentarios sigue siendo la prueba diagnóstica principal para el estudio de una persona con sospecha de alergia a alimentos. En todo el mundo se emplean tres autoanalizadores de anticuerpos IgE que muestran una sensibilidad analítica comparable (0,1 kU_A/l) y excelente precisión intraanálisis y reproducibilidad interanálisis. Sin embargo, detectan cifras diferentes de anticuerpos IgE para cualquier alimento. Las concentraciones cuantitativamente bajas de anticuerpo IgE específico de alimento (< 0,35 kU_A/l) tienen una relevancia clínica desconocida. Las cifras cuantitativas (kU_A/l) de IgE específica de alimentos pueden emplearse con cautela como factores de riesgo de determinados alimentos con el fin de facilitar la decisión clínica sobre la necesidad de una provocación alimentaria oral y valorar mejor la evolución natural de las reacciones alérgicas de un paciente a determinados alimentos. El diagnóstico por componentes alérgenos detecta reactividad cruzada entre el polen y alimentos, y en algunos de estos últimos (p. ej., cacahuete) es capaz de identificar el riesgo de reacciones alérgicas alimentarias graves. Las determinaciones de anticuerpos IgG o IgG4 específicos de alimentos no deben realizarse en el estudio diagnóstico de un paciente con alergia alimentaria, porque no hay indicios objetivos de que participen en la inducción de reacciones de hipersensibilidad inmediatas. Las pruebas con utilidad diagnóstica mínima o nula en el estudio de pacientes con alergias alimentarias son IgE sérica total, triptasa, ECP, mediadores (histamina, leucotrienos) y citocinas, y las pruebas de liberación de histamina y leucotrienos de los basófilos.

Bibliografía

1. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(Suppl. 6):1–58.
2. Hamilton RG. The science behind the discovery of IgE (invited, Allergy Archives). *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:648–652.
3. Wide L, Bennich H, Johansson SGO. Diagnosis of allergy by an in vitro test for allergen antibodies. *Lancet*. 1967;2:1105–1107.
4. Matsson P, Hamilton RG, Homburger HA, et al. *Analytical Performance Characteristics and Clinical Utility of Immunological Assays for Human Immunoglobulin E (IgE) Antibody of Defined Allergen Specificities*. 2nd edn. Clinical Laboratory Standards Institute 1/LA20-A; 2009.
5. Hamilton RG. Proficiency survey-based evaluation of clinical total and allergen-specific IgE assay performance. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134:975–982.
6. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:891–896.
7. Wood RA, Segall N, Ahlstedt S, Williams PB. Accuracy of IgE antibody laboratory results. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99:34–41.
8. Wang J, Godbold JH, Sampson HA. Correlation of serum allergy (IgE) tests performed by different assay systems. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1219–1224.
9. Sarratud T, Donnanno S, Terracciano L, et al. Accuracy of a point-of-care testing device in children with suspected respiratory allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31:11–17.
10. Jahn-Schmid B, Harwanegg C, Hiller R, et al. Allergen microarray: comparison to microarray using recombinant allergens with conventional diagnostic methods to detect allergen-specific serum immunoglobulin E. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1443–1449.
11. Scala E, Alessandri C, Palazzo P, et al. IgE recognition patterns of profilin, PR-10, and tropomyosin panallergens tested in 3,113 allergic patients by allergen microarray-based technology. *PLoS One*. 2011;6(9):e24912.
12. Dottorini T, Sole G, Nunziangeli L, et al. Serum IgE reactivity profiling in an asthma affected cohort. *PLoS One*. 2011;6(8):e22319.
13. Burks AW, Jones SM, Boyce JA, et al. NIAID-sponsored 2010 guidelines for managing food allergy: applications in the pediatric population. *Pediatrics*. 2011;128:955–965.
14. Sampson HA, McCaskin CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr*. 1985;107:669–675.

15. Burks AW, James JM, Hiegel A, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr*. 1998;132:132–136.
16. Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr*. 1990;117:561–567.
17. Riddle MS, Murray JA, Porter CK. The incidence and risk of celiac disease in a healthy US adult population. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1248–1255.
18. Dieterich W, Ehnis T, Baur M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*. 1997;3:797–801.
19. Wolters V, Vooijs-Moulaert AF, Burger H, et al. Human tissue transglutaminase enzyme-linked immunosorbent assay outperforms both the guinea pig based tissue transglutaminase assay and anti-endomysium antibodies when screening for celiac disease. *Eur J Pediatr*. 2002;161:284–287.
20. Vieths S, Hoffman A, Holzhauser T, et al. Factors influencing the quality of food extracts for in vitro and in vivo diagnosis. *Allergy*. 1998;53:65–71.
21. Vieths S, Scheurer S, Reidl J, et al. Optimized allergen extracts and recombinant allergens in diagnostic applications. *Allergy*. 2001;56:78–82.
22. Sicherer SH, Dhillon G, Laughery KA, et al. Caution: the Phadia hazelnut ImmunoCAP (f17) has been supplemented with recombinant Cor a 1 and now detects Bet v 1-specific IgE, which leads to elevated values for persons with birch pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:413–414.
23. Masthoff LJN, Mattsson L, Zuidmeer-Jongejan L, et al. Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2013: In press.
24. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:27–36.
25. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:881–890.
26. Soeria-Atmadja D, Onell A, Kober A, et al. Multivariate statistical analysis of large-scale IgE antibody measurements reveals allergen extract relationships in sensitized individuals. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1433–1440.
27. Jones SM, Magnolfi CF, Cooke SK, Sampson HA. Immunologic cross-reactivity among cereal grains and grasses in children with food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:341–351.
28. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol*.

2010;125:191–197.
29. Dang TD, Tang M, Choo S, et al. Increasing the accuracy of peanut allergy diagnosis by using Ara h 2. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1056–1063.
30. Pedrosa M, Boyano-Mart&iacutenez T, Garc&iacutea-Ara MC, Caballero T, Quirce S. Peanut seed storage proteins are responsible for clinical reactivity in Spanish peanut-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:654–659.
31. Ebisawa M, Mov&eacuterare R, Sato S, et al. Measurement of Ara h 1-, 2-, and 3-specific IgE antibodies is useful in diagnosis of peanut allergy in Japanese children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:573–581.
32. Asarnoj A, Nilsson C, Lidholm J, et al. Peanut component Ara h 8 sensitization and tolerance to peanut. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:468–472.
33. Lund G, Willumsen N, Holm J, Christensen LH, uuml W, rtzen PA, Lund K. Antibody repertoire complexity and effector cell biology determined by assays for IgE-mediated basophil and T-cell activation. *J Immunol Methods*. 2012;383:4–20.
34. Christensen LH, Holm J, Lund G, et al. Several distinct properties of the IgE repertoire determine effector cell degranulation in response to allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:298–304.
35. Lin J, Sampson HA. The role of immunoglobulin E-binding epitopes in the characterization of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9:357–363.
36. Elsayed S, Apold J, Aas K, Bennich H. The allergenic structure of allergen M from cod. I. Tryptic peptides of fragment TM1. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1976;52:59–63.
37. Frank R. The SPOT synthesis technique: synthetic peptide arrays on membrane supports—principles and applications. *J Immunol methods*. 2002;267:13–26.
38. Shreffler WG, Beyer K, Chu THT, et al. Microarray immunoassay: association of clinical history, in vitro IgE function and heterogeneity of allergenic peanut epitopes. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:776–782.
39. Shreffler WG, Lencer DA, Bardina L, Sampson HA. IgE and IgG4 epitope mapping by microarray immunoassay reveals the diversity of immune response to the peanut allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:511–517.
40. Chatchatee P, Jaarvinen KM, Bardina L, et al. Identification of IgE and IgG binding epitopes on beta and kappa casein in cow's milk allergic patients. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1256–1262.
41. Jarvinen KM, Beyer K, Vila L, et al. Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy. *Allergy*. 2007;62:758–765.
42. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE

concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:444–451.
43. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:891–896.
44. Perry TT, Matsui EC, Kay Conover-Walker M, Wood RA. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:144–149.
45. Benhamou AH, Zamora SA, Eigenmann PA. Correlation between specific immunoglobulin E levels and the severity of reactions in egg allergic patients. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:173–179.
46. Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:582–586.
47. El-Khouly F, Lewis SA, Pons L, et al. IgG and IgE avidity characteristics of peanut allergic individuals. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:607–613.
48. Mehl A, Verstege A, Staden U, et al. Utility of the ratio of food-specific IgE/total IgE in predicting symptomatic food allergy in children. *Allergy*. 2005;60:1034–1039.
49. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. The natural progression of peanut allergy: resolution and the possibility of recurrence. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:183–189.
50. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, Wood RA. The natural history of tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1087–1093.
51. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1172–1177.
52. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1413–1417.
53. Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can&break; predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:387–391.
54. Hamilton RG, Mudd K, White MA, Wood RA. Extension of food allergen specific IgE ranges from the ImmunoCAP to the IMMULITE systems. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107:139–144.
55. Hamilton RG, MacGlashan Jr DW, Saini SS. IgE antibody-specific activity in human allergic disease. *Immunol Res*. 2010;47:273–284.
56. Van der Linden PW, Hack CE, Poortman J, et al. Insect sting challenge in 138 patients: relation between clinical severity of anaphylaxis and mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90:110–118.
57. Heine RG, Freeman T. Elevated baseline mast cell tryptase: a marker of severe insect venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(4):309–311.

58. Fagan DL, Slaughter CA, Capra JD, Sullivan TJ. Monoclonal antibodies to immunoglobulin G4 induce histamine release from human basophils in vitro. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;70:399–404.
59. Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, White JM, Hamilton RG. Anti-human IgG causes basophil histamine release by acting on IgG-IgE complexes bound to IgE receptors. *J Immunol*. 1992;15:3929–3936.
60. Hamilton RG. Relevance of [IgG anti-IgE]-IgE complexes, IgG subclass and modern IgG antibody autoanalyzers in the dying IgG reagin story. *Allergy*. 2009;64:317–318.
61. Stapel SG, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force report. *Allergy*. 2008;63:793–796.
62. James IM, Burks Jr AW. Food allergy: current diagnostic methods and interpretation of results. *Clin Allergy Immunol*. 2000;15:199–215.
63. Nolte H, Schiltz PO, Kruse A, Skov S. Comparison of intestinal mast cell and basophil histamine release in children with food allergic reactions. *Allergy*. 1989;44:554–565.
64. May CD, Remigo L. Observations of high spontaneous release of histamine from leukocytes in vitro. *Clin Allergy*. 1982;12:229–241.
65. Kleine-Tebbe J, Erdmann S, Knol EF, et al. Diagnostic tests based on human basophils: potentials, pitfalls and perspectives. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;141:79–90.
66. Van Rooyen C, Anderson R. Assessment of determinants of optimum performance of the CAST-2000 ELISA procedure. *J Immunol Methods*. 2004;288:1–7.
67. Scott-Taylor TH, Hourihane JB, Harper J, Strobel S. Patterns of food allergen-specific cytokine production by T lymphocytes of children with multiple allergies. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:1473–1480.
68. Niggemann B, Beyer K, Wahn U. The role of eosinophils and eosinophil cationic protein in monitoring oral challenge tests in children with food sensitive atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94:963–971.
69. Hamilton RG. Responsibility for quality IgE antibody results rests ultimately with the referring physician [Invited Editorial]. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86:353–354.
70. Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, et al. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:185–190.
71. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:268–273.
72. Boyano Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, et al. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1464–1469.
73. Osterballe M, Bindslev-Jensen C. Threshold levels in food challenge

and specific IgE in patients with egg allergy: is there a relationship?. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:196–201.
74. Maloney JM, Rudengren M, Ahlstedt S, et al. The use of serum-specific IgE measurements for the diagnosis of peanut, tree nut, and seed allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:145–151.
75. Eckman J, Saini SS, Hamilton RG. Diagnostic evaluation of food-related allergic diseases. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2009;5:2.

PARTE 2
Reacciones adversas a antígenos alimentarios: ciencia clínica

9: Teorías acerca de la prevalencia creciente de alergias alimentarias
10: Conjunto de reacciones alérgicas alimentarias
11: Reacciones cutáneas: dermatitis atópica y otras reacciones cutáneas mediadas y no mediadas por IgE
12: Síndrome de alergia bucal
13: Vías respiratorias e hipersensibilidad alimentaria
14: Anafilaxia y alergia alimentaria
15: Cólico del lactante y alergia alimentaria
16: Esofagitis eosinófila, gastroenteritis y colitis
17: Enteropatía sensible al gluten
18: Enteropatía y enterocolitis provocadas por proteínas alimentarias
19: Reacciones laborales a alérgenos alimentarios

Teorías acerca de la prevalencia creciente de alergias alimentarias

Katrina J. Allen[1,2,3]

Jennifer J. Koplin[1]

[1] *Murdoch Children's Research Institute, Royal Children's Hospital, Melbourne, VIC, Australia*
[2] *The University of Melbourne Department of Paediatrics, Royal Children's Hospital, Melbourne, VIC, Australia*
[3] *Department of Allergy and Immunology, Royal Children's Hospital, Melbourne, VIC, Australia*

Conceptos clave

- Las alergias alimentarias y reacciones alimentarias adversas, anafilaxia incluida, parecen ser cada vez más frecuentes.
- Los antecedentes familiares de alergia se asocian con un riesgo mayor de alergia alimentaria; no obstante, los factores de riesgo genético específicos para el desarrollo de alergias alimentarias siguen siendo mal conocidos.
- Las teorías fundamentales que explican el aumento en la prevalencia de alergias alimentarias son diversidad microbiana cambiante, prácticas de alimentación del lactante y variaciones en la exposición solar (a través de la vitamina D).
- Los estudios futuros deberán tener en cuenta los factores ambientales en el trasfondo genético.

Introducción

¿Están aumentando las alergias alimentarias?

La prevalencia de alergias alimentarias mediadas por IgE parece estar en aumento en los países industrializados [1], a la estela del rápido incremento de otros trastornos alérgicos, como asma, eccema y rinitis alérgica [2], aunque hay pocos datos poblacionales fiables. La razón fundamental de la ausencia de datos científicos indicativos de cambios en la prevalencia de alergias alimentarias es que ciertos aspectos metodológicos, como sesgos de selección relacionados con el método de muestreo y las tasas de respuesta, definiciones variables de alergia alimentaria y diferencias en el grupo de edad y los alimentos evaluados, dificultan la comparación entre los estudios existentes. Puesto que las alergias alimentarias son relativamente infrecuentes comparadas con otros trastornos alérgicos como el asma, los estudios deben tener un gran tamaño muestral para detectar variaciones en la prevalencia, incluso relativamente grandes.

Muy pocos estudios de gran tamaño han intentado medir la prevalencia de alergias alimentarias en la misma población en dos momentos diferentes usando la misma definición de alergia alimentaria. Los que sí lo han hecho están dedicados fundamentalmente a la alergia al cacahuete. En un estudio británico, Venter et al. encontraron que la sensibilización al cacahuete oscilaba entre el 1,3, el 3,3 y el 2% en tres cohortes secuenciales de primera infancia procedentes de la misma área geográfica, todas ellas estudiadas con 6 años de diferencia, mientras que la alergia al cacahuete descrita pasó del 0,5 al 1,4 y luego al 1,2% [3]. Aunque había indicios de que la sensibilización y la alergia al cacahuete eran significativamente más frecuentes en la segunda cohorte (nacidos entre 1994 y 1996) que en la inicial (nacidos en 1989), no se constataron más aumentos en la prevalencia en la tercera cohorte (nacidos entre 2001 y 2002). Este estudio resultaba limitado por el pequeño tamaño muestral (n = 891) de la encuesta final, así como por las bajas tasas de respuesta de la segunda (43%), que podrían haber provocado una prevalencia estimada exagerada si era más probable que las personas con un riesgo mayor de enfermedad alérgica participaran en un estudio de alergias. También hubo diferencias en las edades entre los tres estudios: el primero se realizó a los 4 años de edad; el segundo, a los 3-4 años, y el tercero, a los 3 años.

En tres encuestas telefónicas realizadas en EE. UU. en 1997, 2002 y 2007, la prevalencia de alergia autorreferida a cacahuetes y/o frutos secos ascendió del 0,6 al 1,2 y al 2,1% en los niños, aunque no se observaron cambios en los adultos [4]. Sin embargo, este incremento en la alergia referida se acompañó de un descenso en la tasa de respuestas a lo largo de las encuestas (el 42% en la de 2007), lo que suscita dudas sobre si estas cifras de prevalencia pueden generalizarse a la población general.

La enteropatía secundaria a la leche de vaca es una de las alergias alimentarias no mediadas por IgE mejor conocidas. Un estudio prospectivo de cohortes con recién nacidos en Dinamarca encontró que la incidencia de enteropatía por leche de vaca era del 2,2% en el primer año de vida, con una tasa de resolución elevada (97%) antes de los 15 años de edad [5]. Del mismo modo, se ha descrito un rápido ascenso de la esofagitis eosinófila, trastorno ligado por primera vez a la alergia alimentaria en 1995 [6]. También se ha comunicado que la prevalencia de celiaquía está aumentando [7], aunque hay ciertos indicios de que la mejora en los estudios de detección sistemática serológica han incrementado el hallazgo de casos en esta enfermedad, cuya prevalencia descrita es del 0,5-1% de la población general [8,9].

Algunos trabajos señalan que los ingresos por anafilaxia relacionada con alergias alimentarias, la manifestación más grave y potencialmente mortal, han aumentado mucho desde 1990 en el Reino Unido, EE. UU. y Australia. Los datos australianos fueron los más espectaculares, con cinco veces más ingresos en niños de 0 a 4 años a lo largo de un período de 10 años [10]. Poulos et al. encontraron un ascenso continuo en las tasas de ingreso por angioedema (del 3% por año), urticaria (del 5,7% por año) y, aún más importante, anafilaxia (del 8,8% por año) a lo largo de un período de 10 años desde 1993 [11]. Estos hallazgos respaldan, sin duda, la hipótesis del aumento en la prevalencia de alergias alimentarias, puesto que la anafilaxia es una presentación clínica claramente objetiva. Sin embargo, sigue siendo posible que el aumento se deba, en parte, a una mayor detección de casos, o bien que estén incrementándose las presentaciones más graves de las alergias alimentarias.

¿Por qué no contamos con datos mejores?

Los resultados de los estudios poblacionales que evalúan la prevalencia de alergias alimentarias se han visto entorpecidos por tamaños de muestra pequeños, sesgos de selección relacionados con la metodología del muestreo y las tasas de respuestas, y el uso de la comunicación de alergia por parte de los padres o del propio paciente o los resultados de las pruebas intraepidérmicas como sustitutos del diagnóstico de alergia alimentaria. Incluso aquellos estudios que han empleado la prueba de referencia diagnóstica de provocación alimentaria oral, en la que se administra por vía oral el alérgeno en cuestión al niño, han estado limitados por la ausencia de criterios objetivos predeterminados para definir el resultado.

Las provocaciones alimentarias orales son la prueba de referencia para el diagnóstico de alergia alimentaria, pero puede ser difícil llevarlas a cabo en grandes estudios poblacionales, ya que son caras y a menudo tienen una baja aceptación por parte de los participantes. El estudio HealthNuts ha demostrado que es posible realizar un estudio a gran escala utilizando provocaciones alimentarias orales para confirmar la alergia alimentaria en lactantes independientemente del tamaño del habón en la prueba

intraepidérmica. Sin embargo, hasta hace poco tiempo no se ha estandarizado la metodología de la provocación con alimentos. Los estudios tienden a aplicar los protocolos de provocación de centros locales, que varían según el material usado (p. ej., mantequilla de cacahuete o harina de cacahuete para las provocaciones con este alimento), regímenes de dosis e intervalos de tiempo entre las administraciones. Aún más problemática resulta la ausencia de criterios de suspensión de la prueba internacionalmente estandarizados, aunque recientemente fuimos los primeros en publicar los criterios de suspensión predeterminados empleados en el estudio HealthNuts [12].

El reclutamiento de una muestra de la población conlleva dificultades que deben superarse, como el sesgo de participación, por el que las personas con más riesgo de alergia es más probable que participen en un estudio de alergia. Esto puede superarse logrando altas tasas de respuesta o al menos midiendo el sesgo de participación y teniéndolo en cuenta a la hora de analizar datos y comunicar resultados.

Los datos basales precisos serán esenciales para medir futuros cambios en la prevalencia de alergias alimentarias, incluido el seguimiento de la eficacia de los cambios en las directrices a medida que aumenta el conocimiento de las exposiciones ambientales ligadas a la alergia alimentaria. Recientemente llevamos a cabo el estudio HealthNuts para investigar la prevalencia de alergia alimentaria en lactantes de 1 año en Melbourne, con un marco de muestreo diseñado para reclutar una muestra poblacional representativa y criterios predeterminados de valoración de resultados de alergia alimentaria en la provocación alimentaria oral [13]. El reclutamiento tuvo lugar en las sesiones de vacunación infantil. Los padres de los participantes completaron un cuestionario y se realizaron pruebas intraepidérmicas a los lactantes con alérgenos alimentarios frecuentes. De 2.848 participantes (tasa de participación: 73%), los que mostraron estar sensibilizados a uno de los cuatro alimentos (huevo, cacahuete, sésamo y leche de vaca) fueron invitados a acudir a una consulta de investigación en alergia para realizar una provocación alimentaria oral formal. Mediante este método, el estudio identificó una prevalencia poblacional del 2,9% (IC al 95% 2,3-3,6%) para la alergia al cacahuete, del 8,9% (IC al 95% 7,8-10%) en el caso del huevo, del 2,7% para la leche de vaca, y del 0,8% (IC al 95% 0,5-1,1%) para el sésamo en lactantes de 1 año [14].

Sin duda, las tasas reflejadas en el estudio HealthNuts son las más altas descritas en Occidente: hasta el 10% de los lactantes de 1 año en esta población de estudio mostraron signos de alergia alimentaria mediada por IgE en la provocación. Aunque cabe esperar que muchos de los que presentan alergia al huevo o la leche de vaca desarrollarán tolerancia a estos alimentos en los 3-4 primeros años de vida, la elevada prevalencia de alergia al cacahuete sigue siendo un problema, ya que se prevé que solo el 20% de los niños habrá resuelto esta alergia a los 5 años de edad [15]. Además, actualmente hay indicios nuevos de que la alergia alimentaria, incluida la alergia al huevo y la leche de vaca, podría representar el primer paso en el

recorrido alérgico conocido como «marcha atópica» [16]. Asimismo, datos científicos recientes apuntan a que se ha producido un cambio en la evolución natural de la alergia alimentaria: la resolución en lactantes con alergia al huevo tiene lugar más tarde de lo que indicaban las descripciones previas [17]. Así pues, sigue sin respuesta la cuestión de si esta elevada prevalencia de alergia alimentaria descrita podría reflejar una segunda epidemia en evolución de enfermedad alérgica, con un inicio precoz en forma de alergia alimentaria que se traducirá en aumento de las tasas de asma y otras enfermedades alérgicas crónicas en etapas posteriores de la vida [18].

El estudio EuroPrevall de cohortes de nacimiento, que incluye a más de 12.000 lactantes de nueve países de Europa, ha sido diseñado para examinar las variaciones según los países de alergias alimentarias, confirmadas mediante la prueba de referencia de provocación alimentaria oral doble ciega, controlada con placebo, en niños europeos de 2-3 años de edad. Las ventajas de este diseño de estudio son que permite valorar diferencias regionales en factores que podrían estar relacionados con el riesgo de alergia alimentaria y la comparación de la prevalencia entre regiones. El estudio ya ha publicado grandes diferencias según el país en posibles factores de riesgo, como consumo de tabaco durante la gestación y parto por cesárea [19]. No obstante, adolece de problemas analíticos relacionados con la identificación de los factores contribuyentes principales allí donde existen múltiples diferencias entre países, incluidas diferencias ambientales, raciales, genéticas y culturales.

¿Cuáles son las principales teorías sobre el aumento de las alergias alimentarias?

El aumento de la incidencia de alergias alimentarias probablemente está motivado por factores ambientales potencialmente modificables, porque el ascenso es más rápido de lo que permitiría la variación genética. A nivel más general, parece que estos factores están relacionados con el «estilo de vida moderno», puesto que las alergias alimentarias son más frecuentes en los países desarrollados que en aquellos en desarrollo, y los emigrantes adquieren aparentemente el riesgo incidente de alergia correspondiente al país de adopción [20]. Se ha explorado un gran número de factores respecto a la enfermedad alérgica general, pero hasta la fecha muy pocos estudios han investigado los factores que podrían incrementar el riesgo de alergia alimentaria y, aún más importante, poquísimos han usado las alergias alimentarias demostradas por la provocación como resultado a la hora de buscar factores causales. Como la mayoría de los casos de alergia alimentaria aparecen precozmente en la vida del lactante (con más frecuencia cuando se introducen los alimentos alérgenos por primera vez en su dieta), los factores causales serán probablemente prenatales, perinatales o posnatales (fig. 9.1). Las hipótesis principales son la hipótesis de la higiene (y diversidad microbiana fecal), la «hipótesis de los viejos amigos», los factores de la

alimentación del lactante (p. ej., momento de introducción de sólidos, incluidos sólidos alérgenos, y lactancia materna) y otros factores del estilo de vida que podrían afectar al estado inmunomodulador del lactante, como vitamina D, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, folato y exposición al humo de tabaco. Notablemente, estos factores podrían actuar por separado o en combinación, y es probable que exista al menos cierto componente de interacción genes-ambiente. Es decir, los factores del estilo de vida tendrían efectos diferentes según la genética de la persona [21].

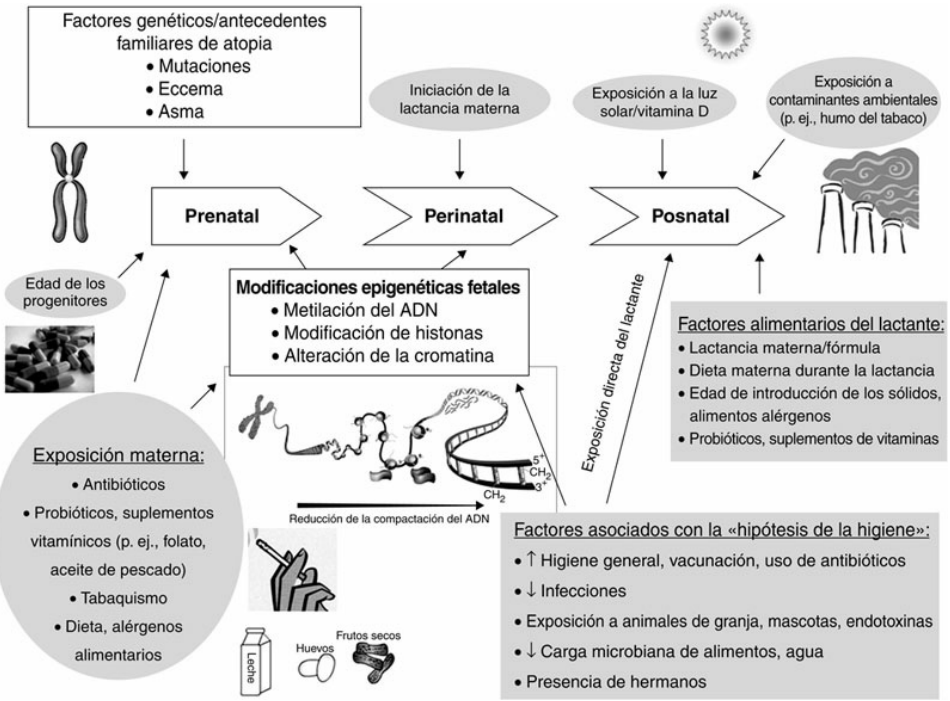


FIGURA 9.1 Posibles factores genéticos, epigenéticos y ambientales que contribuyen al incremento de las alergias alimentarias mediadas por IgE.
Reproducido con autorización de la referencia bibliográfica 21.

Se han encontrado asociaciones entre varios factores ambientales y el desarrollo de eccema y atopia, pero esos factores no han sido explorados formalmente en asociación con las alergias alimentarias, a pesar de la sólida relación entre eccema y alergia alimentaria [22,23]. Los factores ambientales asociados a la hipótesis de la higiene (es decir, la teoría de que la exposición precoz a antígenos microbianos promueve un desarrollo inmunitario sano y reduce el riesgo de desarrollar alergias) y relacionados con fenómenos alérgicos como asma o sensibilización alérgica incluyen posesión de animales de compañía [24], número de hermanos [25] y contacto con animales de granja [26]. También se han estudiado el momento de introducción de los sólidos [27] y regímenes de lactancia materna [28], pero los resultados han sido contradictorios, posiblemente contaminados por causalidad inversa [29].

Los factores asociados con el «estilo de vida moderno» comprenden un sinnúmero de cambios a nivel de salud pública, como mejor higiene, suministros de agua seguros (con el descenso asociado en la prevalencia de

infección por *Helicobacter pylori*), uso generalizado de antibióticos y tasas crecientes de vacunación, mejoras en la nutrición, menos infestaciones por helmintos, alimentos de mayor calidad (y presumiblemente menos carga microbiana en la cadena alimenticia), así como mejoras globales en la nutrición y la obesidad asociada. Estos factores podrían operar individualmente o combinados para influir en el fracaso del desarrollo de tolerancia inmunitaria oral en el primer año de vida, cuando es más probable que se desarrolle la alergia alimentaria mediada por IgE. Todos estos factores han entrado en juego en algún momento de la segunda mitad del siglo xx y, sin embargo, el aumento de la prevalencia de alergias alimentarias aparece en los primeros años del siglo xxi. Si se descubre que la hipótesis de la higiene es esencial para el ascenso de la atopia en general y las alergias alimentarias en particular, este efecto podría expresarse a través de un efecto generacional demorado y del impacto de la modificación epigenética materna sobre la estimulación fetal del sistema inmunitario.

Los países con un estilo de vida occidental parecen tener las tasas más altas de enfermedad alérgica, siendo las alergias menos frecuentes en los países en desarrollo. Hasta la fecha, apenas hay información sobre esas diferencias o a qué podrían deberse. Los indicios que están apareciendo indican que los cambios ambientales relacionados con el estilo de vida occidental y el desarrollo económico son los factores más importantes causantes del aumento de enfermedades alérgicas [18]. En especial, se cree que la mejora de la higiene, la menor exposición a organismos microbianos, los cambios en la dieta (menor consumo de pescado, verduras y hortalizas), la menor exposición a la luz solar (descenso de UV y, por tanto, reducción de vitamina D) y, posiblemente, el mayor uso de antibióticos son los principales factores que contribuyen al aumento de las alergias.

Microbios digestivos comensales: «diversidad microbiana fecal»

La maduración del sistema inmunitario de la mucosa está desencadenada por la exposición a microbios después del nacimiento. En la búsqueda de explicaciones de la alergia alimentaria, se ha prestado atención a la composición y temporalidad de la exposición a la microflora intestinal y su posible participación en el desarrollo o prevención de enfermedades. Investigaciones recientes indican que las señales dependientes de receptores de tipo *toll* emitidas por las bacterias intestinales podrían inhibir el desarrollo de respuestas alérgicas a antígenos alimentarios a través de la estimulación de linfocitos T reguladores, participantes clave en la inducción de tolerancia oral [30]. Una hipótesis que explica la mayor incidencia de sensibilización a alérgenos alimentarios es que el descenso de infecciones al inicio de la infancia o la menor exposición a productos microbianos (p. ej., endotoxinas) podrían dificultar el desarrollo de las respuestas inmunorreguladoras iniciales. Esto deja al sistema inmunitario más susceptible a presentar una

reactividad inadecuada ante antígenos inocuos, lo que genera reacciones «alérgicas» [31].

El desarrollo posnatal de la homeostasis inmunitaria de la mucosa está influido por el tipo de microbiota comensal presente en el período neonatal. Se ha propuesto la hipótesis de que el predominio de bifidobacterias en lactantes alimentados con leche materna podría ser protector frente a las alergias alimentarias. Las diferencias en la microbiota intestinal neonatal preceden al desarrollo de atopia, lo que apunta a que las bacterias intestinales comensales podrían participar en la prevención de alergias [32]. Esto ha llevado a la hipótesis de que tal vez los probióticos promuevan la tolerancia oral. Se ha descrito que la administración perinatal de *Lactobacillus casei* GG reduce la incidencia de dermatitis atópica, pero no la de alergias alimentarias, en niños en riesgo durante los 4 primeros años de vida. Sin embargo, esta cuestión sigue suscitando controversias: algunos estudios han encontrado resultados compatibles [33], otros no han logrado descubrir indicios de un efecto protector [34], y otro distinto ha reseñado un efecto protector en los nacidos por cesárea [35].

Tras tomar muestras de microflora en múltiples ocasiones de 324 lactantes desde poco después del nacimiento, Adlerberth et al. no encontraron asociación entre ausencia de cualquier flora concreta y desarrollo de IgE específica de alimentos a los 18 meses de edad [36]. Se descubrió que el parto por cesárea se asociaba con colonización por *Clostridium difficile*, al igual que carecer de hermanos mayores; algunos estudios han encontrado que estos dos factores conllevan un riesgo de enfermedad atópica. Otro estudio sí descubrió un mayor riesgo de eccema, sibilancias de repetición y sensibilización a un alérgeno alimentario o aeroalérgeno como mínimo, y la colonización por *C. difficile* en cualquier cuantía [37]. Una revisión sistemática reciente reseñó una asociación entre cesárea y mayor riesgo de desarrollar sensibilización a los alimentos (y presuntamente alergia alimentaria asociada), aunque este riesgo parece ser mayor en aquellos con antecedentes familiares de atopia [38].

Hipótesis de la «higiene»

Las consideraciones sobre la composición de la flora intestinal en la infancia son parte de una teoría más amplia acerca de la etiología de la enfermedad alérgica, la «hipótesis de la higiene». Las investigaciones se han dedicado a la presencia de infecciones víricas, bacterianas y parasitarias, exposición a endotoxinas especialmente, exposición a posibles fuentes de infección y, haciendo honor al nombre, exposición al lavado de manos e higiene en general.

Varios estudios epidemiológicos han cuantificado parcialmente la exposición a patógenos a través de circunstancias ambientales, como número de hermanos, presencia de mascotas y asistencia a guarderías. Una revisión de la bibliografía del año 2000 encontró que existía un efecto de hermanos (un mayor número de ellos confiere un efecto protector) para eccema, fiebre del

heno, sensibilización atópica, y asma y sibilancias [25]. El promedio ponderado de la oportunidad relativa de ser atópico según pruebas de función cutánea o IgE sérica, a alérgenos alimentarios, aeroalérgenos o ambos, era de 0,62 para tres o más hermanos. Los autores concluyeron, no obstante, que la hipótesis de la higiene no podía explicar la asociación por sí sola y, por tanto, surgen cuestiones de hasta qué punto las influencias intrauterinas modifican la susceptibilidad a las alergias. Es necesario examinar el efecto de los hermanos en la alergia alimentaria confirmada, así como en los trastornos atópicos asociados. No se encontraron asociaciones entre exposición a perros o gatos durante el primer año de vida y alergia alimentaria confirmada en un estudio, aunque el número de niños alérgicos participantes era pequeño (*N* = 15) [39]. Una revisión sistemática descubrió un efecto protector de la exposición a gatos o perros respecto al eccema en todas las edades, que en la infancia está estrechamente ligado a la alergia alimentaria, pero se encontró que no era estadísticamente significativo al incorporar la conducta de evitación del animal [40]. La asistencia a guarderías fue considerada un factor protector frente a las sibilancias en las etapas posteriores de la infancia (0,8; IC al 95% 0,6-1) [41], aunque recientemente se ha puesto en duda [42]. Se encontró que la asistencia precoz a guarderías era un factor de riesgo de eccema no atópico, pero no de eccema atópico, lo que suscita la posibilidad de que las guarderías podrían ser protectoras frente a la persistencia o desarrollo de sensibilización [43].

Nuestros datos son los primeros que examinan estos factores en relación con la alergia al huevo en una cohorte poblacional de lactantes. Los que estaban sensibilizados en la población se sometieron a una provocación alimentaria formal. Los niños que tenían hermanos mayores y aquellos con perros en casa desarrollaban con menos probabilidad alergia al huevo antes del primer año de edad (OR ajustada [ORa] 0,72; IC al 95% 0,62-0,83 por hermano y ORa 0,64; IC al 95% 0,47-0,89, respectivamente). El parto por cesárea, el uso de antibióticos en la lactancia, la asistencia a guarderías y la edad materna no se asociaban con la alergia al huevo. Los antecedentes de enfermedad alérgica en familiares de primer grado y que ambos progenitores hubieran nacido en Asia Oriental eran factores de riesgo sólidos de la alergia al huevo en lactantes (ORa 1,9; IC al 95% 1,44-2,5 y ORa 3,24; IC al 95% 2,39-4,41, respectivamente) [44].

Ciertas infecciones adquiridas en la infancia han sido examinadas como causa de alergias alimentarias. La infección por *Helicobacter pylori,* cuya prevalencia ha descendido últimamente en paralelo al presunto aumento de las alergias a alimentos, ha sido implicada como protectora frente a estas alergias. Las tasas de seropositividad a *Helicobacter pylori* explicaban el 32% de la diferencia entre Finlandia y una zona geográficamente similar de Rusia, donde la infección se relacionaba inversamente con la atopia [45]. Un estudio realizado en el Reino Unido encontró que la infección por *H. pylori* se asociaba con menor riesgo de asma, eccema o rinitis alérgica, pero no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con estos de forma

individual [46], lo que subraya la necesidad de un tamaño muestral suficiente en estudios similares. Con el fin de estudiar si la infección por rotavirus contribuye al desarrollo de alergia, Firer et al. [47] examinaron los títulos de anticuerpos antirrotavirus en niños con alergia a la leche de vaca. Una proporción mayor de casos con alergia a la leche no mediada por IgE dieron señales de infección previa (76%), comparado con la alergia a la leche mediada por IgE (33%, $p = 0{,}01$). El estudio KOALA no encontró asociación entre seropositividad a rotavirus y norovirus y eccema o atopia en los 2 primeros años de vida [48].

Hipótesis de los «viejos amigos»

Curiosamente, dado el presunto desarrollo teleológico de los mecanismos inmunitarios basados en IgE para el control de las infecciones por helmintos, hasta hace poco apenas unos cuantos investigadores habían evaluado si el descenso de infestaciones helmínticas (hipótesis de los «viejos amigos») en países occidentalizados podría relacionarse con el aumento de las alergias alimentarias [49], incluso ante el interés creciente por esta área como modalidad terapéutica, por ejemplo, en la enfermedad inflamatoria intestinal [50]. Existe la posibilidad de que nuestros hallazgos, anteriormente mencionados, muestren que el factor protector de los perros en la alergia al huevo pudiera estar mediado por este mecanismo.

Prácticas de alimentación del lactante

Los primeros estudios indicaron que la demora en la introducción de los sólidos combinada con la evitación materna durante la gestación y la lactancia podría proteger frente a la enfermedad alérgica al prevenir la sensibilización. Sin embargo, el seguimiento posterior de esas cohortes mostró que el efecto protector no se mantenía, y apuntó a que las asociaciones podrían haber estado contaminadas por factores de confusión. Actualmente están apareciendo indicios de que las estrategias de evitación probablemente son ineficaces o incluso podrían ser perjudiciales, con el nuevo concepto de «marco de oportunidad» óptimo para el desarrollo de tolerancia digestiva [51].

Hasta hace muy poco tiempo, las directrices de expertos para lactantes con antecedentes familiares de alergia recomendaban típicamente demorar la introducción de alimentos alérgenos (incluida la evitación de huevos hasta los 2 años y frutos secos hasta los 3), así como retrasar los alimentos sólidos hasta después de los 6 meses y mantener la lactancia materna durante 12 meses como mínimo con el objetivo de reducir el riesgo de alergia alimentaria. Hasta nuestra reciente publicación, ningún estudio poblacional había examinado directamente la relación entre alimentación del lactante en el primer año de vida y riesgo de alergia alimentaria confirmada en lactantes, aunque los datos de Du Toit et al. indicaban que la introducción precoz del

cacahuete en Israel podría proteger frente a la alergia al cacahuete [52]. En el estudio HealthNuts, la introducción del huevo en la dieta más tarde, comparado con su inicio a los 4-6 meses, se asociaba con tasas más altas de alergia al huevo (ORa 3,4 [1,8-6,5] para la introducción después de los 12 meses). Aún más interesante, la introducción del huevo cocinado en forma de huevos revueltos, cocidos o fritos era más protectora que simplemente incorporar huevo en productos hervidos: los que tomaron por primera vez huevo cocinado a los 4-6 meses tenían cinco veces menos probabilidad de desarrollar alergia al huevo que aquellos que esperaron hasta el momento recomendado habitualmente de 10-12 meses de edad, incluso después del ajuste según factores de confusión. No se produjo un efecto protector en los lactantes con la primera toma de huevo cocido entre los 4 y 6 meses, presumiblemente porque una exposición a dosis menores no aporta protección. Ningún otro factor, como evitación de la madre o lactancia materna prolongada, se asoció con un riesgo distinto de alergia alimentaria una vez realizado el ajuste según los factores de confusión [53]. Estos resultados son los primeros hallazgos basados en la evidencia que subyacen a las directrices de alimentación internacionales recientemente revisadas en Australia, así como en Europa y EE. UU., en el sentido de que la evitación de alimentos alérgenos en el primer año de vida ya no está recomendada [54,55].

Se han analizado los datos de alimentación de lactantes recogidos en los estudios de cohortes de nacimiento para investigar la relación entre introducción de alimentos sólidos y desarrollo posterior de atopia. Ningún estudio encontró beneficios sobre los resultados con la demora de la introducción de sólidos, y dos encontraron una asociación entre introducción demorada de leche [56] y huevo [57,58], y mayor incidencia de eccema y sensibilización atópica. Más recientemente, se ha planteado que los niños expuestos a cereales antes de los 6 meses (comparados con los expuestos después de esta edad) están protegidos frente al desarrollo de IgE específica de trigo [59]. Sin embargo, todos los estudios recogieron los datos de alimentación retrospectivamente, lo que convierte a los hallazgos en vulnerables al sesgo de recuerdo y causalidad inversa. A pesar de todo, estos estudios han planteado la posibilidad de que demorar la introducción de alimentos en la dieta del lactante (especialmente de alimentos alérgenos) no es beneficioso.

Otros aspectos del desarrollo del lactante son probablemente importantes en el desarrollo de la tolerancia oral. El tiempo y la dosis de los antígenos dietéticos tienen efectos notables sobre el cambio de la flora intestinal alrededor del momento de la introducción de alimentos sólidos [60]. La lactancia materna exclusiva parece conferir un efecto protector sobre el desarrollo precoz de asma y dermatitis atópica hasta los 2 años de edad, pero los indicios a favor de la prevención de alergias alimentarias son menos claros [28]. Si la lactancia materna exclusiva no es posible, se recomienda una fórmula hidrolizada durante los 4 primeros meses de vida en los lactantes con riesgo alto de alergia a alimentos (p. ej., aquellos con un familiar de primer

grado atópico) [61]. Sin embargo, probablemente esto será revisado a la luz de la publicación reciente del estudio clínico aleatorizado y controlado de mayor tamaño realizado hasta la fecha sobre la fórmula parcialmente hidrolizada, que no mostró efectos respecto a la prevención de enfermedades alérgicas, incluida la alergia alimentaria, hasta los 7 años de edad [62]. Actualmente, no hay datos científicos que respalden un efecto protector de las dietas de eliminación maternas durante la gestación [63].

Aunque todos los expertos coinciden en señalar que la leche materna es el alimento de elección en los lactantes, los indicios de que previene alergias son contradictorios; los distintos estudios muestran protección, ningún efecto o incluso aumento del riesgo [28]. Esto podría deberse a variaciones en la composición de la leche materna o diferencias en la dieta de la madre, pero ningún estudio ha demostrado beneficios a largo plazo respecto a las enfermedades alérgicas. Estas conclusiones también se aplican al efecto sobre la prevención de alergia alimentaria en particular. Dadas las recomendaciones actuales existentes en muchos países de demorar la introducción de todos los alimentos complementarios hasta los 6 meses y mucho más tiempo para ciertos alimentos alérgenos, es sorprendente que los indicios de los efectos de la demora de la introducción de alimentos alérgenos en la dieta del lactante sean extremadamente limitados. Obviamente, no sería ético realizar un estudio aleatorizado que comparara la lactancia materna con la alimentación mediante fórmulas desde el nacimiento.

Vitamina D

Las hipótesis recientes de que la vitamina D baja podría incrementar el riesgo de alergia alimentaria [64] se apoyan en dos líneas de investigación ecológica. En primer lugar, hay un gran gradiente de prevalencia respecto a la latitud: los países más alejados del ecuador (y que tienen, por tanto, menos radiación ultravioleta ambiente) registran más ingresos por episodios asociados a alergias alimentarias [65] y más prescripciones de autoinyecciones de adrenalina para el tratamiento de la anafilaxia [66]. Estos hallazgos parecen ser independientes de la longitud, la densidad de médicos y el estatus socioeconómico. En segundo lugar, la estación de nacimiento podría ser un factor; los niños que acuden a los servicios de urgencia de Boston con reacciones alérgicas agudas relacionadas con alimentos tienen más probabilidades de haber nacido en otoño/invierno, cuando las concentraciones de vitamina D alcanzan su punto más bajo, que en primavera/verano [67], y hay asociaciones similares con la estación de nacimiento en el hemisferio sur [68].

Recientemente hemos confirmado que Melbourne, la ciudad principal más meridional de Australia, tiene la mayor prevalencia publicada del mundo de alergia alimentaria en lactantes documentada: más del 10% de una muestra poblacional de lactantes de 1 año tiene alergia alimentaria mediada por IgE demostrada mediante provocación [14]. En un estudio distinto, hemos

demostrado que, comparado con los estados septentrionales, los niños que habitan en los estados meridionales de Australia tienen seis veces más probabilidad de padecer alergia al cacahuete a los 6 años de edad y dos veces más de alergia al huevo que los de los estados septentrionales [69]. También hemos demostrado que la introducción demorada de huevo, una de las fuentes más abundantes de vitamina D en lactantes alimentados con leche materna, aumenta el riesgo de desarrollar alergia a este alimento a los 12 meses de edad al menos en cinco órdenes de magnitud [53]. Finalmente, la creciente insuficiencia de vitamina D en los últimos 20 años [70], paralela al ascenso de las alergias alimentarias, se apoya en los datos que muestran que hasta el 30% de las mujeres gestantes en Melbourne tienen carencia de vitamina D [71]. Esta vitamina podría afectar al inicio y la resolución de las alergias alimentarias a través de varios mecanismos plausibles. El receptor de vitamina D está ampliamente expresado en el sistema inmunitario, linfocitos T incluidos, y promueve en particular la expresión de linfocitos T reguladores secretores de interleucina (IL)-10, cruciales para mantener la tolerancia inmunitaria [72]; es posible que participe también en la inducción de tolerancia en personas con alergias alimentarias [73]. Los metabolitos de la vitamina D contribuyen, asimismo, a las defensas epiteliales innatas al estimular la producción de proteínas antimicrobianas, como catelicidinas [74,75] y defensinas [76]. En conjunto, estos descubrimientos apuntan cada vez más a una posible participación causal del déficit de vitamina D en la epidemia de alergias alimentarias.

Riesgo genético

El desarrollo de alergias alimentarias está muy probablemente influido por factores genéticos y ambientales. La significativa contribución de la genética a los trastornos queda reflejada en una tasa de concordancia entre los gemelos monocigóticos del 64,3% para la alergia al cacahuete infantil, comparado con el 6,8% ($p < 0,0001$) de los dicigóticos [77]. La heredabilidad se estima en el 81,6% para la alergia al cacahuete (IC al 95% 41,6-99,7%), y un estudio diferente encontró que oscila entre el 15 y el 35% en el caso de otros alimentos específicos [78]. Se desconoce la herencia de las alergias alimentarias no mediadas por IgE, aunque, con la caracterización de los síndromes relacionados, debería ser posible realizar estudios en gemelos para evaluar la contribución genética a dichos síndromes. La celiaquía, un ejemplo específico de enteropatía desencadenada por alimentos, ha mostrado una tasa de concordancia muy alta para tratarse de una enfermedad multifactorial: el 75% de concordancia entre parejas (IC al 95% 62-94) en los gemelos monocigóticos, comparado con el 11% (IC al 95% 9,9-23%) en los dicigóticos [79].

Se han realizado varios estudios de asociación de genes candidatos en un intento de dilucidar los factores de riesgo genéticos de las alergias alimentarias, pero hasta ahora han tenido poco éxito. Los genes candidatos podrían ser aquellos con asociación conocida con asma y eccema, que son

trastornos atópicos estrechamente relacionados. Los estudios han investigado polimorfismos en genes, como complejo principal de histocompatibilidad (CPH), familia de genes del antígeno leucocitario humano (HLA) clase II, incluidos HLA-DRB1, HLA-DQB1 y HLA-DPB1, grupo de diferenciación 14 (CD14), *forkhead box* P3 (FoxP3), transductor de la señal y activador de la transcripción 6 (STAT6), inhibidor de la serina proteasa Karzal tipo 5 (SPINK5), IL-10 e IL-13. Se descubrió que todos estos genes estaban asociados con la incidencia o gravedad de las alergias alimentarias en estudios individuales [21]. No obstante, la mayoría de estas asociaciones aún tienen que ser replicadas en poblaciones independientes y, por tanto, no se ha identificado un *locus* específico y confirmado para el riesgo de alergia a alimentos.

Varios estudios recientes han relacionado las mutaciones sin efecto (R501X y 2282del4) en el gen de la filagrina (FLG) con una mayor susceptibilidad al eccema [80], trastorno que aparece con frecuencia en lactantes con sensibilidad a alimentos mediada por IgE. Las personas con dos alelos sin efecto en el FLG han demostrado tener 4-7 veces más probabilidad de padecer eccema que aquellos sin estos alelos [81]. La proteína filagrina parece ser esencial para la integridad epitelial: una disfunción grave de la proteína producida provoca ictiosis vulgar. Se ha propuesto que la asociación entre eccema y alergias alimentarias mediadas por IgE es mecanicista; es posible que la vía de sensibilización sea a través del epitelio dañado. Recientemente hemos aportado datos a favor de esta idea. También en el estudio HealthNuts, evaluamos la asociación de mutaciones de FLG con el riesgo de sensibilización y alergia a los alimentos por encima y por debajo de la asociación con eccema. Una vez ajustadas según el eccema, las mutaciones de FLG se relacionaban significativamente con sensibilización a alimentos (ORa 3; IC al 95% 1-8,7; $p = 0,043$), pero solo mostraban una tendencia a asociarse con alergias alimentarias (ORa 2,9; IC al 95% 1-8,6; $p = 0,055$). Los análisis de alimentos específicos mostraron que las mutaciones de FLG aumentan el riesgo de sensibilización al huevo (ORa 4,4; IC al 95% 1,1-17,2; $p = 0,034$), alergia al huevo (ORa 3; IC al 95% 1-9,1; $p = 0,046$) y sensibilización al cacahuete (ORa 4,9; IC al 95% 1,4-17; $p = 0,011$), pero no el de alergia al cacahuete (ORa 1,8; IC al 95% 0,5-7; $p = 0,383$) [82]. Nuestros hallazgos van más allá de los obtenidos por Brown et al. [83], que, en un estudio multicéntrico de alergia al cacahuete, encontraron que las mutaciones de FLG se asociaban con un riesgo significativamente mayor de alergia al cacahuete, aunque no se describían los antecedentes de eccema ni el estado de sensibilización, de modo que no era posible valorar el impacto de FLG en esos resultados independientemente de la alergia alimentaria.

Un mayor conocimiento de la predisposición genética a las alergias alimentarias llevará a la determinación de si se está produciendo un aumento de estas alergias de forma asimétrica entre los grupos de alto y bajo riesgo. Los investigadores encontraron que el ascenso en la incidencia de diabetes de tipo 1 se explicaba por una mayor incidencia de enfermedad entre los

genotipos de bajo riesgo HLA DR4-X y HLA DR3-X entre 1950 y 2005, mientras que la incidencia de enfermedad en el genotipo HLA DR3-DR4 de mayor riesgo permaneció constante [84], lo que apunta a una implicación fundamental de los cambios ambientales recientes. Ese tipo de investigaciones en los trastornos inmunitarios, alergias alimentarias incluidas, podría ser clave para dirigir los trabajos hacia posibles factores de riesgo de enfermedad modificables.

Interacciones entre genes y ambiente

A pesar de los indicios de que la predisposición genética interviene en el desarrollo de las alergias alimentarias, los estudios que han examinado los factores de riesgo ambientales de estos trastornos no han tenido en cuenta la influencia de factores genéticos. Cada vez es más obvio que la expresión de enfermedades que parecen tener una etiología compleja, como enfermedad alérgica en general y alergia a alimentos en particular, probablemente depende de la combinación de genes y ambiente [21]. El diálogo continuo entre genoma y ambiente (interacciones entre genes y ambiente, G × A) es importante en la patogenia de enfermedades complejas, que muestran un componente hereditario, pero no siguen las leyes de Mendel. La alergia a alimentos, al igual que otras enfermedades complejas, está causada presuntamente por una combinación de factores genéticos y ambientales sutiles. La G × A refleja cómo las exposiciones ambientales (incluidos el estilo de vida y la dieta) interaccionan con la predisposición genética para modificar el riesgo de enfermedad y el resultado. Se presume la existencia de interacción cuando la influencia simultánea de dos o más factores sobre un fenotipo no es aditiva [85]. Así pues, la presencia de un factor afecta a la influencia (manifestación de riesgo) asociada con un segundo factor. Por ejemplo, el efecto de la contaminación atmosférica sobre la sensibilización alérgica a inhalantes y/o alérgenos alimentarios parece estar modificado por los polimorfismos GSTP1 Ile105Val [86]. Además, la influencia del polimorfismo C-159T sobre el gen de CD14 podría depender de la estimulación microbiana ambiental; las personas con el genotipo TT parecen tener mayor protección frente al eccema con la exposición a perros [39].

Epigenética: interfase de genética y ambiente

Aunque hay indicios nuevos de que los factores genéticos y los ambientales participan en el riesgo de alergia, cada vez está más claro que la modificación epigenética representa un mecanismo fundamental de interacción entre estos factores. La epigenética hace referencia a las «adaptaciones estructurales de las regiones cromosómicas con el fin de registrar, señalizar o perpetuar estados de actividad alterada» [87]. Esta definición comprende los cambios de expresión génica heredables por mitosis o meiosis independientemente de las variaciones en la secuencia de ADN. Los mecanismos epigenéticos regulan

los cambios en la expresión génica que acompañan a la diferenciación celular y representan un mecanismo principal que subyace a la mayoría de los cambios de la expresión génica mediados por el ambiente. El epigenoma es capaz de cambiar y adaptarse a estímulos ambientales a lo largo de un período de tiempo relativamente corto, y también está sujeto a la «deriva» epigenética durante la vida en respuesta a factores ambientales y estocásticos [85]. Es posible que estos cambios se transmitan a las siguientes generaciones.

Las marcas epigenéticas consisten en variaciones de los nucleótidos y proteínas asociadas al ADN a través de distintos mecanismos, como metilación y desacetilación de histonas. Las modificaciones del ADN y las proteínas histonas influyen en la estructura y expresión de la cromatina por varios mecanismos, incluidos cambios en las interacciones electrostáticas entre histonas y ADN, lo que hace que ciertas regiones sean más o menos accesibles a los factores de transcripción y, por tanto, a la expresión génica. Cada vez más indicios apuntan a que el desarrollo inicial (intrauterino, denominado «programación fetal», y posnatal precoz) representa un período temporal especialmente sensible a las alteraciones epigenéticas; sin embargo, los datos científicos indican que también pueden producirse en períodos posteriores y afectan de forma distinta a la expresión génica a lo largo de toda la vida [87].

La hipótesis del «origen fetal» (como se conoce actualmente) recibe el respaldo de un gran número de estudios en animales y una cifra menor de estudios en humanos, en su mayoría epidemiológicos. Se cree que la susceptibilidad alterada a la enfermedad está «programada» de manera intrauterina por el medio ambiente materno; por ejemplo, nutrición materna, composición del organismo de la madre, concentraciones de hormonas de estrés. Se ha propuesto que la exposición fetal a un ambiente intrauterino inadecuado puede provocar una adaptación permanente del feto en desarrollo, incluido el sistema inmunitario [88]. Los mecanismos moleculares subyacentes a este fenómeno son en su mayoría especulaciones, pero actualmente se cree que, al menos en parte, están especificados epigenéticamente. Esto ha dado lugar al concepto «neolamarckiano» de adaptación ambiental, por el que una exposición ambiental en una generación puede producir cambios epigenéticos heredados por la siguiente. Los ambientes maternos más estudiados a este respecto son dieta, edad, infecciones, estrés, técnicas de reproducción asistida, alcohol, consumo de tabaco, exposición a interruptores endocrinos, toxinas, fármacos y drogas. Todos ellos han demostrado que inducen cambios epigenéticos en la descendencia y, en algunos casos, en las generaciones posteriores. Hasta la fecha ningún estudio ha evaluado la implicación de la epigenética en la alergia alimentaria, pero, dado el impacto emergente de este campo y los indicios de que los factores ambientales probablemente sean críticos en el aumento de alergias alimentarias, la consideración de la epigenética para ayudar a determinar los mecanismos de enfermedad o servir de biomarcador de desarrollo de alergia alimentaria o bien tolerancia posterior probablemente

será un campo de investigación muy fértil.

Conclusión

Aunque la distribución temporal y la magnitud de los cambios en la prevalencia de alergias alimentarias siguen siendo mal conocidas, porque no hay datos de alta calidad de los últimos 40-50 años, los indicios presentes respaldan por lo general un aumento en la prevalencia de alergias alimentarias mediadas por IgE y reacciones graves a alimentos, anafilaxia incluida. Lo que sabemos acerca de la epidemiología de las alergias alimentarias indica que el ascenso de estos trastornos probablemente está ligado a factores asociados con el estilo de vida moderno. Hasta la fecha no hay indicios suficientes para permitir conclusiones firmes sobre qué aspecto o aspectos del estilo de vida moderno son más importantes, y si podrían ser modificables para prevenir las alergias alimentarias. Los futuros estudios que tengan en cuenta el trasfondo genético a la hora de investigar los factores de riesgo ambientales de las alergias alimentarias ayudarán a dilucidar los factores importantes.

Bibliografía

1. Allen KJ. Food allergy: is there a rising prevalence and if so why? *Med J Aust*. 2011;195:5–7.
2. Bjorksten B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D, Phase III Study Group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:110–124.
3. Venter C, Hasan Arshad S, Grundy J, et al. Time trends in the prevalence of peanut allergy: three cohorts of children from the same geographical location in the UK. *Allergy*. 2010;65:103–108.
4. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1322–1326.
5. Host A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13:23–28.
6. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology*. 1995;109:1503–1512.
7. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:1217–1225.
8. West J, Logan RF, Hill PG, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut*. 2003;52:960–965.
9. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003;163:286–292.
10. Liew WK, Williamson E, Tang MLK. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:434–442.
11. Poulos LM, Waters A-M, Correll PK, Loblay RH, Marks GB. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:878–884.
12. Koplin JJ, Tang ML, Martin PE, et al. Predetermined challenge eligibility and cessation criteria for oral food challenges in the HealthNuts population-based study of infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1145–1147.
13. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, et al. The HealthNuts population-based study of paediatric food allergy: validity, safety and acceptability. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:1516–1522.
14. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, et al. Prevalence of challenge-

proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:668–676.
15. Ho MH, Wong WH, Heine RG, Hosking CS, Hill DJ, Allen KJ. Early clinical predictors of remission of peanut allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:731–736.
16. Allen KJ, Dharmage SC. The role of food allergy in the atopic march. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:1439–1441.
17. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1413–1417.
18. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:155–160.
19. McBride D, Keil T, Grabenhenrich L, et al. The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:230–239.
20. Cataldo F, Accomando S, Fragapane ML, Montaperto D. Are food intolerances and allergies increasing in immigrant children coming from developing countries? *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17:364–369.
21. Tan TH, Ellis JA, Saffery R, Allen KJ. The role of genetics and environment in the rise of childhood food allergy. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:20–29.
22. Hill D, Heine R, Hosking C, et al. IgE food sensitization in infants with eczema attending a dermatology department. *J Pediatr*. 2007;151:359–363.
23. Hill DJ, Hosking CS. Food allergy and atopic dermatitis in infancy: an epidemiologic study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15:421–427.
24. Bisgaard H, Simpson A, Palmer C, et al. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *PLoS Med*. 2008;5:e131.
25. Karmaus W, Botezan C. Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? A review. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56:209–217.
26. Ege MJ, Bieli C, Frei R, et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:817–823.
27. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, et al. Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study. *Pediatrics*. 2006;117:401–411.
28. Matheson MC, Allen KJ, Tang ML. Understanding the evidence for and against the role of breastfeeding in allergy prevention. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:827–851.
29. Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, et al. Atopic disease and breast-

feeding—cause or consequence? *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:682–687.
30. Bashir MEH, Louie S, Shi HN, Nagler-Anderson C. Toll-like receptor 4 signaling by intestinal microbes influences susceptibility to food allergy. *J Immunol*. 2004;172:6978–6987.
31. Bailey M, Haverson K, Inman C, et al. The development of the mucosal immune system pre- and post-weaning: balancing regulatory and effector function. *Proc Nutr Soc*. 2005;64:451–457.
32. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:129–134.
33. Wickens K, Black PN, Stanley TV, et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:788–794.
34. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of Lactobacillus GG supplementation. *Pediatrics*. 2008;121:e850–e856.
35. Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:335–341.
36. Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:343–350.
37. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*. 2007;56:661–667.
38. Koplin J, Allen K, Gurrin L, Osborne N, Tang MLK, Dharmage S. Is caesarean delivery associated with sensitization to food allergens and IgE-mediated food allergy: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:682–687.
39. Gern JE, Reardon CL, Hoffjan S, et al. Effects of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:307–314.
40. Langan SM, Flohr C, Williams HC. The role of furry pets in eczema: a systematic review. *Arch Dermatol*. 2007;143:1570–1577.
41. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med*. 2000;343:538–543.
42. Caudri D, Wijga A, Scholtens S, et al. Early daycare is associated with an increase in airway symptoms in early childhood but is no protection against asthma or atopy at 8 years. *Am J Respir Crit Care*

Med. 2009;180:491–498.
43. Kusel MM, Holt PG, de Klerk N, Sly PD. Support for 2 variants of eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1067–1072.
44. Koplin JJ, Dharmage SC, Ponsonby AL, et al. Environmental and demographic risk factors for egg allergy in a population-based study of infants. *Allergy*. 2012;67:1415–1422.
45. von Hertzen LC, Laatikainen T, Makela MJ, et al. Infectious burden as a determinant of atopy—a comparison between adults in Finnish and Russian Karelia. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;140:89–95.
46. McCune A, Lane A, Murray L, et al. Reduced risk of atopic disorders in adults with Helicobacter pylori infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:637–640.
47. Firer MA, Hosking CS, Hill DJ. Possible role for rotavirus in the development of cows' milk enteropathy in infants. *Clin Allergy*. 1988;18:53–61.
48. Reimerink J, Stelma F, Rockx B, et al. Early-life rotavirus and norovirus infections in relation to development of atopic manifestation in infants. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:254–260.
49. Levin ME, Le Souef PN, Motala C. Total IgE in urban Black South African teenagers: the influence of atopy and helminth infection. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:449–454.
50. Hamelmann E, Beyer K, Gruber C, et al. Primary prevention of allergy: avoiding risk or providing protection? *Clin Exp Allergy*. 2008;38:233–245.
51. Prescott SL, Smith P, Tang M, et al. The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: concerns and controversies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:375–380.
52. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:984–991.
53. Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:807–813.
54. ASCIA. Infant feeding advice. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA) 2011; http://www.allergy.org.au/health-professionals/papers/ascia-infant-feeding-advice.
55. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008;121:183–191.
56. Snijders BE, Thijs C, van Ree R, van den Brandt PA. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the

KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics*. 2008;122:e115–e122.
57. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, et al. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics*. 2008;121:e44–e52.
58. Filipiak B, Zutavern A, Koletzko S, et al. Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year prospective birth cohort study. *J Pediatr*. 2007;151:352–358.
59. Poole JA, Barriga K, Leung DY, et al. Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy. *Pediatrics*. 2006;117:2175–2182.
60. Stark PL, Lee A. The microbial ecology of the large bowel of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life. *J Med Microbiol*. 1982;15:189–203.
61. Halken S, Host A. Prevention. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1:229–236.
62. Lowe AJ, Hosking CS, Bennett CM, et al. Effect of a partially hydrolyzed whey infant formula at weaning on risk of allergic disease in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:360–365.
63. Prescott SL, Tang ML. The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy position statement: summary of allergy prevention in children. *Med J Aust*. 2005;182:464–467.
64. Vuillermin PJ, Ponsonby AL, Kemp AS, Allen KJ. Potential links between the emerging risk factors for food allergy and vitamin D status. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(6):599–607.
65. Rudders SA, Espinola JA, Camargo Jr CA. North-south differences in US emergency department visits for acute allergic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104:413–416.
66. Camargo Jr CA, Clark S, Kaplan MS, Lieberman P, Wood RA. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:131–136.
67. Vassallo MF, Banerji A, Rudders SA, Clark S, Camargo Jr CA. Season of birth and food-induced anaphylaxis in Boston. *Allergy*. 2010;65:1492–1493.
68. Mullins RJ, Clark S, Katelaris C, Smith V, Solley G, Camargo Jr CA. Season of birth and childhood food allergy in Australia. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:583–589.
69. Osborne NJ, Ukoumunne OC, Wake M, Allen KJ. Prevalence of eczema and food allergy is associated with latitude in Australia. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:865–867.
70. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266–281.
71. Morley R, Carlin JB, Pasco JA, Wark JD, Ponsonby AL. Maternal 25-hydroxyvitamin D concentration and offspring birth size: effect modification by infant VDR genotype. *Eur J Clin Nutr*.

2009;63:802–804.
72. Cantorna MT, Mahon BD. D-hormone and the immune system. *J Rheumatol Suppl*. 2005;76:11–20.
73. Shreffler WG, Wanich N, Moloney M, Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:43–52.
74. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311:1770–1773.
75. Yim S, Dhawan P, Ragunath C, Christakos S, Diamond G. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *J Cyst Fibros*. 2007;6:403–410.
76. Wang TT, Dabbas B, Laperriere D, et al. Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *J Biol Chem*. 2010;285:2227–2231.
77. Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, Desnick RJ, Sampson HA, Gelb BD. Genetics of peanut allergy: a twin study. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:53–56.
78. Tsai H-J, Kumar R, Pongracicwz J, et al. Familial aggregation of food allergy and sensitization to food allergens: a family-based study. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:101–109.
79. Greco L, Romino R, Coto I, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*. 2002;50:624–628.
80. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38:441–446.
81. Marenholz I, Nickel R, Rüschendorf F, et al. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:866–871.
82. Tan T, Ellis J, Koplin J, et al. Filaggrin loss-of-function mutations predict food sensitization but do not increase the risk of food allergy amongst sensitized infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1211–1213.
83. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:661–667.
84. Fourlanos S, Varney MD, Tait BD, et al. The rising incidence of type 1 diabetes is accounted for by cases with lower-risk human leukocyte antigen genotypes. *Diabetes Care*. 2008;31:1546–1549.
85. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet*. 2007;8:253–262.
86. Klose RJ, Bird AP, Genomic DNA. Genomic DNA methylation: the

mark and its mediators. *Trends Biochem Sci*. 2006;31:89–97.
87. Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature*. 2007;447:396–398.
88. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond)*. 1998;95:115–128.

10

Conjunto de reacciones alérgicas alimentarias

Stacie M. Jones[1]

A. Wesley Burks[2]

[1] *Division of Allergy and Immunology, University of Arkansas for Medical Sciences and Arkansas Children's Hospital, Little Rock, AR, USA*

[2] *Department of Pediatrics, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA*

Conceptos clave

- La alergia alimentaria mediada por la inmunoglobulina E es la forma más frecuente y mejor conocida de hipersensibilidad alimentaria.
- Las reacciones alérgicas alimentarias oscilan entre leves y potencialmente mortales.
- Es importante reconocer los factores de riesgo de anafilaxia potencialmente mortal.
- La dermatitis atópica y el asma son trastornos alérgicos en los que la hipersensibilidad alimentaria podría participar en la actividad de la enfermedad.
- La alergia alimentaria se asocia a menudo con trastornos digestivos eosinófilos y puede provocar síntomas clínicos.

Introducción

Una *reacción alimentaria adversa* es un término general que puede aplicarse a una respuesta clínicamente anómala a un alimento o aditivo alimentario ingerido. La ingesta de alimentos representa la mayor carga de antígenos extraños a la que se enfrenta nuestro sistema inmunitario. En la inmensa mayoría de las personas, la tolerancia oral a las proteínas alimentarias es la norma. Sin embargo, cuando la tolerancia oral fracasa, el sistema inmunitario resulta estimulado a desarrollar respuestas inmunitarias aberrantes características de las reacciones de alergia alimentaria [1]. Las reacciones adversas a alimentos son frecuentes y los pacientes a menudo asumen su naturaleza alérgica. Curiosamente, hasta el 35% de los pacientes encuestados perciben que ellos o algún familiar tienen una alergia alimentaria; sin embargo, muchos menos presentan enfermedad alérgica confirmada a los alimentos [2]. Las alergias alimentarias son más prevalentes en la infancia; ~ 4% de los niños estadounidenses < 18 años refieren alergias alimentarias [3]. Además, la prevalencia de este trastorno aumentó de 1997 a 2007 en un 18% [3]. Las alergias alimentarias afectan aproximadamente al 6-8% de los niños menores de 3 años, y publicaciones recientes han descrito que afectan a más del 1-2%, pero a menos del 10% de la población [4-7]. Los alérgenos alimentarios más frecuentes en los niños son leche, huevo, soja, trigo, cacahuetes, frutos secos, pescado y marisco, mientras que en los adultos son cacahuetes, frutos secos, pescado y marisco [6]. Cerca del 2,5% de los lactantes tienen reacciones de hipersensibilidad a la leche de vaca en el primer año de vida, y aproximadamente el 80% se «desprende» de la alergia antes de su quinto cumpleaños [6,8]. Las reacciones mediadas por IgE conforman cerca del 60% de las reacciones de alergia a la leche; un 25% aproximadamente de estos lactantes mantienen su hipersensibilidad en la segunda década de la vida, y el 35% adquiere otras alergias a alimentos. Cerca del 1,5% de los niños pequeños es alérgico al huevo, y el 0,5%, a los cacahuetes [6,9]. Ciertos indicios apuntan a que la prevalencia de alergia a los cacahuetes ha ido en aumento en las dos últimas décadas [10-12]. Los niños con trastornos atópicos tienden a presentar una prevalencia mayor de alergias alimentarias; aproximadamente el 35% de los niños con dermatitis atópica (DA) moderada o grave tienen alergias alimentarias mediadas por IgE [13], y en torno al 6% de los niños con asma presentan sibilancias alimentarias [14]. También se ha demostrado que las reacciones adversas a aditivos alimentarios afectan al 0,5-1% de los niños [6,15,16]. Las alergias alimentarias parecen ser menos frecuentes en los adultos, aunque no disponemos de estudios epidemiológicos apropiados. Una encuesta en EE. UU. indicó que la alergia a cacahuetes y frutos secos en conjunto afecta al 1,1% de los adultos estadounidenses [9,17]. Globalmente, se estima que cerca del 2% de los adultos de EE. UU. tienen alergia a alimentos [2,7,18]. Las reacciones adversas a alimentos se clasifican como *alergia alimentaria (hipersensibilidad)* o

intolerancia alimentaria [6].

Alergia alimentaria

La alergia alimentaria se define como un efecto adverso para la salud debido a una respuesta inmunitaria específica que tiene lugar de forma reproducible ante la exposición a un alimento determinado [6]. Esta reacción se produce exclusivamente en algunos pacientes, puede ocurrir tras la ingesta de tan solo una pequeña cantidad de la sustancia y no está relacionada con ningún efecto fisiológico del alimento o aditivo alimentario. Las alergias alimentarias tienen lugar por una respuesta inmunitaria que conlleva típicamente el mecanismo de inmunoglobulinas E (IgE), del que la anafilaxia es el mejor ejemplo [6]. Otros trastornos de hipersensibilidad alimentaria implican reacciones inmunitarias mediadas por células que se asocian con producción de IgE o bien no están relacionadas en absoluto con las respuestas mediadas por IgE.

Intolerancia alimentaria

Intolerancia alimentaria es un término global que describe una respuesta fisiológica anómala a un alimento o aditivo alimentario ingerido [6]. Esta reacción no ha demostrado ser de naturaleza inmunológica, lo que la distingue de aquellas producidas como resultado de alergia a los alimentos. La intolerancia alimentaria puede estar causada por muchos factores, incluidos contaminantes tóxicos (p. ej., histamina en la intoxicación por pescados escombroides, toxinas secretadas por microorganismos infecciosos, como *Salmonella, Shigella* y *Campylobacter*), propiedades farmacológicas del alimento (p. ej., cafeína del café, tiramina en quesos curados, sulfitos del vino tinto, glutamato monosódico en la comida asiática), características del huésped, como trastornos metabólicos (p. ej., déficit de lactasa), y reacciones idiosincrásicas.

Conjunto de respuestas de la alergia alimentaria

El conjunto de respuestas de la alergia alimentaria se aborda mejor dividiendo las reacciones según los tipos de mecanismos inmunitarios principales responsables de esas reacciones adversas. El conjunto de reacciones alimentarias abarca desde manifestaciones de enfermedad banales, como enrojecimiento o rinorrea, hasta síntomas potencialmente mortales, por ejemplo, anafilaxia o síndrome de enterocolitis. En este capítulo nos ocuparemos de las reacciones alimentarias adversas basadas en los siguientes mecanismos inmunitarios: 1) mediadas por IgE; 2) no mediadas por IgE; 3) trastornos eosinófilos, y 4) respuestas alérgicas debidas a la combinación de mecanismos inmunitarios (tablas 10.1 y 10.2).

Tabla 10.1

Trastornos de alergia alimentaria mediados por IgE y mecanismos mixtos IgE y celulares.

Mecanismo inmunitario	Trastornos
	Mediados por IgE
Cutáneo	Enrojecimiento/prurito Urticaria/angioedema Urticaria de contacto Exantema morbiliforme
Respiratorio	Rinoconjuntivitis Laringoespasmo Sibilancias/broncoespasmo
Digestivo	Síndrome de alergia oral Anafilaxia digestiva
Multiorgánico	Anafilaxia generalizada Anafilaxia alimentaria provocada por el ejercicio
	Mediados por IgE y células
Cutáneo	Dermatitis atópica
Respiratorio	Asma
Digestivo	Esofagitis eosinófila Gastroenteritis eosinófila

Tabla 10.2

Alergias alimentarias mediadas por mecanismos celulares (no IgE).

Cutáneas	Dermatitis de contacto alérgica Dermatitis herpetiforme
Respiratorias	Hemosiderosis pulmonar provocada por proteínas alimentarias (síndrome de Heiner)
Digestivas	Celiaquía Síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias Enteropatía provocada por proteínas alimentarias Proctocolitis provocada por proteínas alimentarias

Reacciones mediadas por IgE

Las reacciones de alergia alimentaria mediadas por IgE son típicamente de inicio rápido (por lo general, de minutos a 2 h) y son las reacciones asociadas a alimentos más conocidas. Se cree que los síntomas se deben a la liberación de mediadores preformados por mastocitos tisulares y basófilos circulantes que han sido sensibilizados previamente a un antígeno alimentario concreto [19]. Las manifestaciones específicas de las reacciones de hipersensibilidad alimentaria mediadas por IgE pueden provenir de todos los sistemas del organismo humano. Con frecuencia, estas reacciones afectan a la piel, vías respiratorias, tubo digestivo y sistema cardiovascular. Los síntomas más graves y los que implican a varios sistemas quedan definidos por el término «anafilaxia generalizada» y a menudo conllevan riesgo vital. Otras dos presentaciones diferentes de reacciones de alergia alimentaria mediadas por IgE son el síndrome de alergia bucal y la anafilaxia alimentaria provocada por el ejercicio.

Reacciones cutáneas

La *piel* es el órgano más afectado en las reacciones de hipersensibilidad alimentaria mediadas por IgE, y aparecen síntomas cutáneos en > 80% de las reacciones alérgicas a alimentos [19]. La ingesta de alérgenos alimentarios puede provocar síntomas cutáneos inmediatos o empeorar trastornos crónicos, como la DA. La *urticaria* y el *angioedema* agudos son las manifestaciones cutáneas más frecuentes de la hipersensibilidad alimentaria, y aparecen por lo general a los pocos minutos de la ingesta del alérgeno alimentario. La alergia a alimentos podría sumar el 20% de los casos de urticaria aguda [19,20]. Sin embargo, las alergias alimentarias subyacentes a urticaria y angioedema crónicos (definidos como síntomas de más de 6 semanas de duración) son infrecuentes. En pacientes adultos con urticaria crónica evaluados mediante provocación con alimentos controlada con placebo, menos del 10% de los síntomas se asociaban con alergia alimentaria, a pesar de la percepción del 50% de los pacientes de que los alimentos estaban implicados [21].

Enrojecimiento, prurito y eritema morbiliforme son otras manifestaciones cutáneas agudas frecuentes en las reacciones alérgicas a alimentos. Estos síntomas precoces a menudo preceden al desarrollo de urticaria, angioedema o síntomas más graves. Los alimentos también pueden causar dermatitis de contacto alérgica (DCA) y urticaria de contacto. La DCA es un tipo de eccema causado por reacciones alérgicas mediadas por células a haptenos químicos que pueden estar presentes en los alimentos de manera natural o bien en forma de aditivos [22]. La urticaria de contacto a los alimentos puede ser inmunitaria (mediada por IgE) o no inmunitaria (liberación directa de histamina). En este trastorno, las lesiones urticariales solo se desarrollan en el

área de piel en contacto directo con el alimento. En la exposición laboral, carne cruda, marisco, verduras y hortalizas crudas y frutas son los alimentos implicados con más frecuencia en este tipo de alergia alimentaria [23-25].

Reacciones respiratorias y oculares

Los *síntomas de vías respiratorias altas,* como rinorrea, estornudos, congestión nasal y prurito, son frecuentes en las reacciones alérgicas a alimentos. Los síntomas nasales aparecen típicamente junto con la afectación de otros sistemas [5,19]. Los síntomas *oculares* se producen a menudo concomitantemente con manifestaciones respiratorias de reacciones a alimentos mediadas por IgE [19]. Los síntomas pueden consistir en eritema periocular, prurito, inyección conjuntival y lagrimeo. Es infrecuente la aparición de síntomas aislados de rinitis o conjuntivitis en respuesta a la ingesta de alérgenos alimentarios.

Los *síntomas de vías respiratorias bajas* son manifestaciones potencialmente mortales de las reacciones mediadas por IgE a los alimentos [14,19]. Incluyen laringoespasmo, toses y sibilancias, y requieren intervención médica inmediata. En una revisión retrospectiva de historiales de 253 provocaciones alimentarias orales fracasadas, Perry et al. encontraron que el 26% de los participantes mostraron síntomas de vías respiratorias bajas, y todos los alimentos probados tenían un riesgo similar de provocar estos síntomas [26]. Aunque los síntomas de vías respiratorias bajas pueden aparecer en cualquier persona con anafilaxia a alimentos, los pacientes con asma tienen más riesgo de sufrir síntomas graves. Los síntomas de vías respiratorias bajas debidos a alergias alimentarias guardan una relación temporal con la ingesta, y es característico que se acompañen de la afectación de otros sistemas. Es infrecuente que los síntomas de vías respiratorias bajas crónicos o el asma mal controlada sean las únicas manifestaciones de la alergia a alimentos [14].

Estos aspectos quedan ilustrados en un estudio de gran tamaño de 480 pacientes con antecedentes de reacciones alimentarias adversas sometidos a una provocación alimentaria oral doble ciega controlada con placebo (PAODCCP). Se observaron reacciones positivas en 185 pacientes, el 39% de los cuales tuvieron síntomas respiratorios y oculares [5]. Los síntomas incluyeron combinaciones de eritema periocular, prurito y lagrimeo; congestión nasal, prurito, estornudos y rinorrea; y tos, cambio de voz y sibilancias. Solo en el 5% se produjeron síntomas respiratorios aislados. Un área de excepción es la exposición laboral a potenciales alérgenos alimentarios. Los adultos que trabajan en las industrias de procesamiento y empaquetado de alimentos pueden desarrollar alergias alimentarias laborales y presentarse con rinoconjuntivitis, con o sin asma [27-30].

Reacciones digestivas

Los signos y síntomas de alergia digestiva alimentaria y mediada por IgE se

observan con más frecuencia en forma de hipersensibilidad digestiva, pero también pueden manifestarse por un síndrome de alergia bucal [31].

La *hipersensibilidad digestiva inmediata* es una forma de alergia alimentaria provocada por IgE que puede acompañar a manifestaciones alérgicas en otros órganos [19,32,33]. Los síntomas son variables y comprenden náuseas, dolor abdominal o retortijones, vómitos y diarrea. El inicio de los síntomas digestivos altos (náuseas, vómitos, dolor) suele producirse de minutos a 2 h después de la ingesta del alimento en cuestión, pero los síntomas bajos, como diarrea, pueden comenzar inmediatamente o demorarse 2-6 h después de la ingesta. En ocasiones, los síntomas son graves y prolongados, y generan la necesidad de reposición de líquidos o electrólitos.

El *síndrome de alergia bucal* o *síndrome polen-alimentos* se considera una forma de urticaria de contacto limitada casi exclusivamente a la orofaringe, y casi nunca afecta a las vías respiratorias bajas ni a otros órganos [33,34]. El síndrome de alergia bucal se manifiesta por el inicio rápido de prurito y angioedema en los labios, la lengua, el paladar y la garganta. Este síndrome se ha descrito en el 50% de los pacientes con rinoconjuntivitis provocada por polen y se asocia con más frecuencia a la ingesta de frutas, verduras y hortalizas frescas. Por ejemplo, los pacientes con alergia a *Ambrosia* spp. pueden presentar síntomas tras contactar con melones (p. ej., sandía, cantalupo, melón chino) y plátanos. Los pacientes sensibles al polen de abedul a menudo tienen síntomas con la ingesta en crudo de patatas, zanahorias, apio, manzanas, peras, cerezas y avellanas. Los pacientes alérgicos a la artemisa reaccionan en ocasiones al apio y la mostaza. Los síntomas suelen resolverse espontáneamente en minutos tras finalizar la ingesta. Aunque casi nunca progresan hasta implicar a otros sistemas de órganos, se ha descrito la progresión hasta la afectación sistémica aproximadamente en el 10% de los pacientes, y anafilaxia en el 1-2% como mucho. Es mejor evitar frutos secos y cacahuetes causantes de síntomas orales por la frecuencia con la que estos alimentos provocan reacciones más graves. Los síntomas orales asociados a cacahuetes y frutos secos no suelen definirse como parte del síndrome de alergia bucal, sino que más bien sirven de «signos de alerta» precursores de síntomas más graves posteriores [35-37]. En algunos países, como los del norte de Europa, la alergia a la avellana asociada con anticuerpos IgE contra Cor a y la alergia al cacahuete relacionada con anticuerpos contra Ara h8 son las causas más frecuentes del síndrome de alergia bucal debido a su reactividad cruzada con pólenes de árboles.

Anafilaxia generalizada

La anafilaxia se define como «reacción alérgica sistémica grave, potencialmente mortal, que se produce de forma súbita tras el contacto con una sustancia causante de alergia» [6,19]. La anafilaxia alimentaria generalizada afecta a múltiples órganos y sistemas, y se ha calculado que representa el 30-50% de todas las anafilaxias tratadas en los servicios de

urgencias [38-41]. Cacahuetes, frutos secos, pescado y marisco causan más reacciones anafilácticas que cualquier otro alimento. En la anafilaxia generalizada, el inicio de los síntomas es abrupto, a menudo minutos después de la ingesta. Los síntomas se deben a los efectos de mediadores intracelulares potentes, como histamina y triptasa, liberados de mastocitos y basófilos durante la reacción alérgica y capaces de afectar a cualquier sistema [19]. Las reacciones anafilácticas graves o potencialmente mortales que afectan al sistema respiratorio y cardiovascular pueden culminar en insuficiencia respiratoria, hipotensión, arritmias cardíacas, shock y muerte sin tratamiento. Hasta el 20% de los pacientes presentan una reacción bifásica, en forma de recidiva de los síntomas horas después del brote inicial. Esta segunda fase puede seguir a un período quiescente asintomático [6,37,42].

Recientemente se han descrito síntomas de anafilaxia «demorada» en pacientes (típicamente adolescentes y adultos) tras la ingestión de carne de mamíferos, como ternera, cerdo y cordero [43,44]. Los síntomas son característicos de la anafilaxia, pero comienzan 3-6 h después de la ingesta de carne, en vez de en las primeras 2 h siguientes a la exposición. Esta forma de anafilaxia demorada se ha atribuido a anticuerpos IgE contra galactosa-α-1,3-galactosa (α-gal), un determinante de hidratos de carbono de mamíferos con reactividad cruzada identificado recientemente. Hasta la fecha, los pacientes descritos provienen de una región de EE. UU. que se extiende desde el medio sur hasta Virginia relacionada con exposición a picaduras de garrapatas.

Se han descrito reacciones mortales y casi mortales a alimentos [35-37,45]. Los cacahuetes y frutos secos son los alérgenos más frecuentes reseñados en esos casos. Los factores de riesgo asociados con anafilaxia alimentaria mortal son grupo de edad de adolescentes y adultos jóvenes, asma concomitante, antecedentes de reacciones graves, retraso en la administración de adrenalina y ausencia de síntomas cutáneos. En una serie de 13 niños con reacciones anafilácticas mortales o casi mortales a alimentos, todos tenían alergias alimentarias conocidas y habían ingerido accidentalmente cacahuetes (cuatro pacientes), frutos secos (seis pacientes), huevos (un paciente) o leche (dos pacientes) [37]. De los 13, 12 tenían asma bien controlada. Seis fallecieron, de los cuales solo dos recibieron adrenalina en la primera hora. Por el contrario, seis de los siete supervivientes recibieron adrenalina en los primeros 30 min. La correlación entre ausencia de hallazgos cutáneos y anafilaxia mortal no ha sido estudiada sistemáticamente, aunque se ha propuesto que resulta del desarrollo rápido de hipotensión, lo que provoca mala perfusión de la piel y síntomas cutáneos mínimos. Otra posible explicación es que en los pacientes sin síntomas cutáneos no se establece tan rápido el diagnóstico de anafilaxia, lo que da lugar a demoras en el tratamiento y al consiguiente peor pronóstico.

Anafilaxia alimentaria provocada por el ejercicio

Cada vez se describen más pacientes con anafilaxia que solo se produce cuando la ingesta de alimentos se asocia temporalmente con ejercicio en un

intervalo de 2-4 h. Este síndrome se conoce como anafilaxia alimentaria provocada por el ejercicio [6,46-49]. Parece ser más prevalente en adolescentes y adultos jóvenes, aunque también se ha descrito en pacientes de mediana edad. La mayoría de los pacientes reaccionan a uno o dos alimentos específicos. Los alimentos causales frecuentes son trigo, apio y marisco [46-49]. Clásicamente, el alimento puede tomarse en ausencia de ejercicio sin desarrollar los síntomas. Además, es posible que los pacientes hagan ejercicio y no tengan síntomas si no ingieren el alimento específico. La asociación entre ingesta de alimentos específicos y ejercicio, sin embargo, produce anafilaxia potencialmente mortal.

Reacciones no mediadas por IgE

Las alergias alimentarias no mediadas por IgE se manifiestan característicamente por síntomas más subagudos o crónicos confinados al aparato digestivo, que aparecen horas o días después de la ingesta. Los pacientes afectados suelen presentar una constelación clásica de características compatibles con trastornos clínicos bien descritos (v. tabla 10.2). Estos trastornos son enterocolitis, proctocolitis y gastroenteropatía provocadas por proteínas alimentarias, dermatitis de contacto alimentaria, celiaquía con o sin dermatitis herpetiforme (DH), reacciones cutáneas alérgicas y hemosiderosis pulmonar alimentaria. Aunque no se han descrito los mecanismos inmunitarios precisos, los indicios apuntan a que todos estos trastornos se asocian con una reacción de hipersensibilidad mediada por células.

Reacciones cutáneas

La *DCA alimentaria* ha sido descrita en personas sin anticuerpos IgE contra el alimento causal [22,50]. Esta reacción aparece típicamente en manipuladores de alimentos y se confirma mediante pruebas de parches, apuntando así a una reacción inmunitaria mediada por células. Los alimentos implicados con frecuencia son pescados, marisco, carnes y huevos [23-25].

La DH es una manifestación cutánea de la celiaquía (enteropatía sensible al gluten). Se trata de un exantema cutáneo ampolloso crónico caracterizado por lesiones papulovesiculares pruriginosas crónicas distribuidas de forma simétrica sobre la superficie de extensión de las extremidades y las nalgas [51-53]. Los síntomas digestivos y los hallazgos histopatológicos en la mucosa intestinal suelen ser más leves que los observados en los pacientes con enfermedad digestiva primaria. La eliminación del gluten de la dieta produce típicamente la resolución de las lesiones cutáneas y digestivas.

Reacciones digestivas

El *síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias* (SECPPA) es un trastorno que aparece con más frecuencia al inicio de la lactancia [6,54-56]. Los síntomas agudos están característicamente limitados al tubo digestivo y consisten en vómitos profusos de repetición y, en ocasiones, diarrea. Los síntomas suelen ser graves y pueden causar deshidratación, hipotensión y shock, que a menudo dan lugar al diagnóstico incorrecto de sepsis. La leche de vaca y/o proteínas de soja en fórmulas para lactantes o leche materna son las responsables con más frecuencia de la inducción de síntomas, aunque a menudo se observa un SECPPA secundario a alimentos sólidos (p. ej., cereales y carnes) [55-57]. Los hallazgos objetivos en el examen de heces son sangre oculta o macroscópica, neutrófilos polimorfonucleares, eosinófilos,

cristales de Charcot-Leyden y sustancias reductoras. La determinación de IgE de proteínas alimentarias es característicamente negativa. La biopsia de yeyuno suele revelar aplanamiento de las vellosidades, edema y aumento del número de linfocitos, eosinófilos y mastocitos. Una provocación con la proteína responsable produce por lo general vómitos y a veces diarrea minutos o varias horas después, y en ocasiones provoca shock [31,55].

Los lactantes y los niños con SECPPA a menudo son alérgicos a la leche de vaca y a la proteína de soja. Cerca del 50% de los niños con alergia a la leche de vaca tienen también alergia a la soja; por tanto, se recomienda que los lactantes con SECPPA debido a la leche de vaca también eviten los productos de soja [31,53,55-57]. La eliminación del alérgeno implicado se sigue habitualmente de la resolución de los síntomas en 72 h, aunque el déficit secundario de disacaridasas puede durar más. Este trastorno tiende a desaparecer a los 18-24 meses de edad, pero en algunos niños se prolonga más tiempo.

La *enteropatía provocada por proteínas alimentarias* se caracteriza por diarrea, vómitos, malabsorción y escasa ganancia de peso [6,58,59]. Clínicamente se distingue del SECPPA por la ausencia de sangre en las heces. Los vómitos suelen ser menos importantes y la reexposición no provoca síntomas agudos tras un período de evitación. Es característico que el inicio de los síntomas se retrase de días a semanas, y puede ser precisa la ingesta continua de la proteína alimentaria en cuestión. Otras manifestaciones clínicas son dolor y distensión abdominal, así como hipoproteinemia, que genera edemas periféricos. Los pacientes debutan típicamente en el primer año de vida. El alimento causal más frecuente es la leche de vaca, aunque otros, como soja, huevo y cereales, también se han asociado con la enteropatía provocada por proteínas alimentarias. El examen histológico revela atrofia parcheada de las vellosidades, infiltrados de leucocitos mononucleares y unos pocos eosinófilos. Los síntomas se resuelven típicamente en las 72 h siguientes a la eliminación dietética y, por lo general, el cuadro cede con 12-24 meses de evitación del alérgeno.

La *proctocolitis provocada por proteínas alimentarias* se presenta por lo general en los primeros meses de vida y, al igual que el SECPPA, se debe con más frecuencia a una hipersensibilidad a proteínas de la leche de vaca y/o soja [6,31,32]. Los lactantes con este trastorno no suelen parecer enfermos y habitualmente debutan con heces sanguinolentas. Otras características distintivas son crecimiento normal y ausencia de vómitos. Las lesiones digestivas están confinadas por lo general al recto, pero pueden afectar a todo el intestino grueso y consisten en infiltrados o abscesos de eosinófilos en el epitelio y la lámina propia. Si las lesiones son graves con destrucción de criptas, se observa un infiltrado con predominio de PMN. La proctocolitis provocada por proteínas alimentarias se resuelve típicamente tras 6-12 meses de evitación dietética del alérgeno. La eliminación del alérgeno alimentario causal conduce a la resolución de la hematoquecia en 72 h, pero las lesiones de la mucosa pueden tardar hasta 1 mes en desaparecer, y oscilan entre

inyección parcheada de la mucosa hasta friabilidad intensa con pequeñas úlceras aftoides y hemorragias.

La *celiaquía* (o enteropatía sensible al gluten) es una enteropatía generalizada que provoca malabsorción [60,61]. La atrofia total de las vellosidades y un infiltrado celular extenso se asocian con hipersensibilidad a la gliadina, la porción soluble en alcohol del gluten presente en el trigo, el centeno y la cebada. La celiaquía está limitada casi exclusivamente a personas genéticamente predispuestas que expresan los heterodímeros HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8 [61-63]. Los pacientes a menudo debutan con síntomas de diarrea o esteatorrea obvia, distensión abdominal y flatulencias, retraso del crecimiento y, ocasionalmente, náuseas y vómitos. A veces se asocian úlceras orales y otros síntomas extraintestinales secundarios a malabsorción. Los análisis serológicos ayudan al diagnóstico y consisten en la determinación de anticuerpos IgA antitransglutaminasa tisular (tTG) humana y antiendomisio (EMA) [60,61]. Las pruebas serológicas para descartar unos niveles bajos de IgA total sérica (déficit de IgA) son esenciales en el diagnóstico de celiaquía. La confirmación mediante biopsias endoscópicas es necesaria en el diagnóstico y revela atrofia total de las vellosidades e infiltrados inflamatorios. Los síntomas clínicos y hallazgos endoscópicos se resuelven con la eliminación estricta del gluten, que debe mantenerse toda la vida.

Reacciones respiratorias

La *hemosiderosis pulmonar provocada por proteínas alimentarias* (síndrome de Heiner) es un trastorno infrecuente de los lactantes caracterizado por neumonías de repetición con infiltrados pulmonares, hemosiderosis, hemorragia digestiva, anemia ferropénica y retraso del crecimiento [64,65]. Los síntomas se asocian con hipersensibilidad a la leche de vaca no mediada por IgE junto con eosinofilia periférica y presencia de precipitinas de leche de vaca en las pruebas diagnósticas. En la biopsia pulmonar se encuentran en ocasiones depósitos de inmunoglobulinas y C3. La eliminación estricta de la leche provoca la resolución de los síntomas.

Reacciones alimentarias adversas asociadas con enfermedad eosinófila

Los *trastornos digestivos eosinófilos alérgicos* son un grupo de enfermedades caracterizadas por síntomas de disfunción digestiva posprandial asociada con infiltrados de eosinófilos al menos en una capa del tubo digestivo, ausencia de vasculitis y eosinofilia periférica en cerca del 50% de los casos [4,31,58,66]. Estos trastornos se definen por la zona o zonas afectadas y comprenden esofagitis eosinófila (EE) y gastroenteritis eosinófila. Los síntomas de estos síndromes están relacionados con la región anatómica específica afectada. En su patogenia probablemente intervienen mecanismos inmunitarios mediados por IgE y por células.

Esofagitis eosinófila

La *EE* se define como trastorno esofágico crónico inmunitario mediado por antígenos y caracterizado clínicamente por síntomas secundarios a disfunción esofágica e histológicamente por inflamación con predominio de eosinófilos [66]. Los síntomas característicos son síntomas digestivos graves o refractarios, como disfagia, dolor epigástrico, y náuseas y vómitos posprandiales [66-68]. También hay que tener en cuenta este trastorno en pacientes de cualquier edad que se presenten con síntomas esofágicos, especialmente si son refractarios al tratamiento sintomático con inhibidores de la bomba de protones (IBP) y otros medicamentos para el reflujo. Los niños muy pequeños pueden presentarse con trastornos de la alimentación, mientras que los de más edad y los adultos manifiestan disfagia, vómitos y dolor abdominal. Son frecuentes los antecedentes de atoramiento de alimentos.

Muchos pacientes con EE tienen otras enfermedades atópicas. En una serie de 103 niños con EE, el 57% presentaba rinoconjuntivitis y el 37%, sibilancias, mientras que se reseñaba una posible alergia alimentaria en el 46% [66,69,70]. En una revisión retrospectiva de 381 niños con EE, los alimentos implicados con más frecuencia eran leche de vaca, huevo, soja, maíz, trigo y ternera. La instauración de una dieta empírica de eliminación de seis alimentos (p. ej., leche, huevo, soja, trigo, cacahuete/frutos secos, pescado/marisco) se ha asociado con reducción de la inflamación eosinófila y mejoría de los síntomas clínicos, lo que indica que los alérgenos alimentarios frecuentes están implicados en la EE en un número significativo de pacientes [53,67,70]. La mayoría de los pacientes con evidencia de sensibilidad a alimentos dieron positivo a múltiples alimentos, y los niños tienen indicios de más alergias alimentarias que los adultos [66,68]. La eliminación de estos alimentos o el uso de dietas elementales producen típicamente mejoría clínica e histológica. Sin embargo, aún no está clara la relación fisiopatológica entre EE y

alérgenos, como alimentos o aeroalérgenos.

Los eosinófilos no se encuentran normalmente en la mucosa esofágica y los síntomas probablemente se deben a la liberación de mediadores de estas células. La EE se distingue clínicamente de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) por su característica de resistencia al tratamiento intensivo con antiácidos, IBP y fármacos procinéticos que son típicamente eficaces para tratar la ERGE. Otras características distintivas son resultados normales del pH medido por sonda, presencia de antecedentes personales o familiares de atopia y eosinofilia periférica. En la endoscopia, los pacientes con EE pueden tener una mucosa esofágica de aspecto normal, aunque se han descrito surcos y anillos esofágicos [66,67,71]. En el examen histológico, las biopsias esofágicas de estos pacientes contienen por lo general > 15 eosinófilos por CAR, a diferencia de < 5 eosinófilos por CAR de la ERGE [66]. En la EE son frecuentes las lesiones en el esófago proximal y medio, mientras que los infiltrados eosinófilos reactivos secundarios a ERGE suelen limitarse al esófago distal [66,67,72].

Gastroenteritis eosinófila

La *gastroenteritis eosinófila* puede presentarse a cualquier edad con dolor abdominal, náuseas, diarrea, malabsorción y pérdida de peso [58,73,74]. En los lactantes a veces debuta en forma de obstrucción al paso de alimento con vómitos en escopeta posprandiales. En los adolescentes y los adultos es capaz de simular un síndrome del intestino irritable [75]. Cerca de la mitad de los pacientes tienen enfermedad alérgica, como alergia alimentaria establecida, asma, eccema o rinitis [73]. Sin embargo, a diferencia de la EE, la evitación de los alimentos implicados puede no ser útil [73,74]. La gastroenteritis eosinófila se caracteriza por infiltrados eosinófilos en el estómago, el intestino delgado o ambos, con afectación variable del intestino grueso [76]. Los síntomas posibles son vómitos, dolor abdominal, diarrea, malabsorción y retraso del crecimiento. En casos graves, los síntomas remedan una estenosis pilórica y otras formas de obstrucción al vaciamiento gástrico cuando hay afectación duodenal. Puesto que es normal encontrar eosinófilos en el estómago y el intestino, los hallazgos endoscópicos resultan más difíciles de interpretar que en la EE. Además, es posible que sea necesario obtener muestras de biopsia de múltiples zonas para descartar con seguridad una gastroenteritis eosinófila debido a la naturaleza parcheada de la infiltración eosinófila. Las biopsias de la gastroenteritis eosinófila muestran típicamente 20-40 eosinófilos por CAR. El tratamiento puede consistir en la eliminación de los posibles alimentos implicados o bien en la institución de una dieta elemental con la adición lenta de alimentos. Al igual que la EE, la gastroenteritis eosinófila sigue por lo general una evolución prolongada que requiere tratamiento duradero e intervención dietética durante meses o años. Tras la restricción dietética, los alimentos se reintroducen lentamente después de su evitación y basándose en indicios endoscópicos y clínicos de resolución

de la enfermedad.

Aversión a la comida

La aversión a la comida puede ser una manifestación adversa de las alergias alimentarias, especialmente en lactantes y niños pequeños. La aversión a la comida se manifiesta típicamente como rechazo manifiesto o evitación de alimentos o grupos de alimentos que son por lo general «seguros» y no forman parte de la dieta de restricción alimentaria indicada por el médico. Puede producirse en pacientes con cualquier tipo de alergia alimentaria inmunitaria como respuesta conductual a la restricción dietética y tratamiento de la alergia a alimentos. De no abordarse, la aversión a la comida conduce a problemas nutricionales. El tratamiento conductista y asesoramiento por parte de un especialista experimentado (p. ej., psicólogo infantil) es necesario en la mayoría de los casos para resolver la conducta de aversión a la comida y reanudar la ingesta dietética normal de alimentos seguros.

Trastornos asociados con múltiples mecanismos inmunitarios

Asma

El asma sin otros síntomas es una manifestación infrecuente de alergia alimentaria. Aunque la ingesta de alérgenos alimentarios casi nunca es el factor agravante principal en el asma crónica, ciertos indicios indican que los antígenos alimentarios sí pueden provocar hiperreactividad bronquial [14,77]. Una excepción es el asma laboral (a menudo con rinitis acompañante) en trabajadores de la industria alimentaria. El «asma del panadero», causada por alergia mediada por IgE a proteínas del trigo inhaladas [78], es un ejemplo. Los pacientes con estos trastornos no siempre reaccionan al alimento al ingerirlo, sino solo con la exposición por inhalación. Más típicamente, se observa asma que forma parte de reacciones mediadas por IgE más generalizadas. Se han descrito reacciones asmáticas secundarias a alérgenos alimentarios presentes en el aire cuando las personas susceptibles se exponen a los vapores o humos emitidos por los alimentos al cocinarlos, por ejemplo, pescado, moluscos, crustáceos, huevos y garbanzos [27-30].

Otra relación entre alergia alimentaria y asma es que el asma coexistente es un factor de riesgo importante de muerte por anafilaxia alimentaria. Y viceversa, los niños que requieren ser intubados por asma presentan tasas de alergia alimentaria notablemente mayores que un grupo control de niños asmáticos [6,35,36,79,80].

Dermatitis atópica

La DA es un trastorno cutáneo crónico que comienza por lo general al inicio de la lactancia y se caracteriza por su distribución típica, prurito intenso, evolución crónica con recaídas y asociación con asma y rinitis alérgica [13]. La alergia alimentaria se ha correlacionado con el desarrollo y persistencia de la DA, especialmente en la lactancia y comienzo de la infancia. En niños < 5 años, el 35-40% será alérgico al menos a un alimento [6,13,81-83]. Es característico que estos pacientes no respondan al tratamiento médico convencional o tengan agravamientos frecuentes de la enfermedad cutánea subyacente si los alimentos causales no se evitan estrictamente. Los alimentos asociados con más frecuencia a DA son leche de vaca, huevo, cacahuete, soja, trigo, pescado y frutos secos. Debido a la cronicidad de los síntomas puede ser necesario un ciclo de eliminación del alérgeno alimentario sospechoso de la dieta y el uso de provocaciones alimentarias diagnósticas para ayudar al diagnóstico exacto de alergia alimentaria en estos niños. La eliminación dietética de los alérgenos alimentarios relevantes provoca ocasiones en la curación de la piel. Sin embargo, algunos pacientes continúan sufriendo el

trastorno cutáneo debido a la sensibilización concomitante a aeroalérgenos o por desencadenantes no alérgicos.

En un estudio bien diseñado, 113 pacientes con DA marcada se sometieron a PAODCCP [82]. De las 101 provocaciones alimentarias positivas constatadas en 63 niños, se observaron síntomas cutáneos, digestivos y respiratorios en el 84, 52 y 32% de las provocaciones alimentarias orales, respectivamente. Algunos pacientes siguieron después dietas de eliminación basadas en esos hallazgos, y la mayoría mostró una mejoría clínica significativa de los síntomas cutáneos. Aunque huevo, cacahuete y leche eran los responsables de la mayor parte de las reacciones, resultó difícil predecir los pacientes con alergia alimentaria basándose exclusivamente en la información de la anamnesis y análisis de laboratorio.

En la evaluación de un solo centro de más de 2.000 provocaciones alimentarias en 600 niños con DA, resultaron positivas cerca del 40% de las PAODCCP [83]. Casi el 75% de las pruebas positivas incluyó manifestaciones cutáneas, principalmente exantema macular, morbiliforme y/o con prurito localizado en áreas afectadas habitualmente en la DA. En torno al 30% de las pruebas positivas consistieron solo en exantemas cutáneos.

Resumen

La ingesta inadvertida de alérgenos alimentarios en personas alérgicas sensibilizadas puede provocar varios síntomas cutáneos, respiratorios, digestivos y/o shock anafiláctico. Además, otras reacciones alimentarias adversas no mediadas por IgE empeoran significativamente la calidad de vida y el estado de salud, y en ocasiones son reacciones graves y potencialmente mortales. Un mayor conocimiento de los mecanismos inmunopatológicos asociados con la tolerancia alimentaria oral y el desarrollo de alergias alimentarias es esencial para el avance de nuestra capacidad de reconocer mejor el conjunto de reacciones alimentarias adversas y proporcionar objetivos inmunológicos eficaces para las intervenciones terapéuticas.

Bibliografía

1. Vickery BP, Scurlock AM, Jones SM, et al. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):576–584.
2. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):638–646.
3. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics*. 2009;124(6):1549–1555.
4. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics*. 1987;79(5):683–688.
5. Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr*. 1990;117(4):561–567.
6. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6 Suppl):S1–S58.
7. Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *J Am Med Assoc*. 2010;303(18):1848–1856.
8. Sicherer SH, Leung DY. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2010. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):326–335.
9. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Godbold JH, et al. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1322–1326.
10. Grundy J, Matthews S, Bateman B, et al. Rising prevalence of allergy to peanut in children: data from 2 sequential cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(5):784–789.
11. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Burks AW, et al. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the US determined by a random digit dial telephone survey. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(4):559–562.
12. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(6):1203–1207.
13. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics*. 1998;101(3):E8.
14. James JM. Respiratory manifestations of food allergy. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 3):1625–1630.
15. Fuglsang G, Madsen G, Halken S, et al. Adverse reactions to food

additives in children with atopic symptoms. *Allergy*. 1994;49(1):31–37.
16. Simon RA. Adverse reactions to food additives. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003;3(1):62–66.
17. Ben-Shoshan M, Harrington DW, Soller L, et al. A population-based study on peanut, tree nut, fish, shellfish, and sesame allergy prevalence in Canada. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1327–1335.
18. Sloan AE, Powers ME. A perspective on popular perceptions of adverse reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78(1 Pt. 2):127–133.
19. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. *Annu Rev Med*. 2009;60:261–277.
20. Sehgal VN, Rege VL. An interrogative study of 158 urticaria patients. *Ann Allergy*. 1973;31(6):279–283.
21. Kobza BA, Greaves MW, Champion RH, et al. The urticarias. *1990. Br J Dermatol*. 1991;124(1):100–108.
22. Warshaw EM, Belsito DV, Deleo VA, et al. North American Contact Dermatitis Group patch-test results, 2003-2004 study period. *Dermatitis*. 2008;19(3):129–136.
23. Jovanovic M, Oliwiecki S, Beck MH. Occupational contact urticaria from beef associated with hand eczema. *Contact Dermatitis*. 1992;27(3):188–189.
24. Delgado J, Castillo R, Quiralte J, et al. Contact urticaria in a child from raw potato. *Contact Dermatitis*. 1996;35(3):179–180.
25. Fisher AA. Contact urticaria from handling meats and fowl. *Cutis*. 1982;30(6):726: 729.
26. Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, et al. Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(5):1164–1168.
27. Toskala E, Piipari R, Aalto-Korte K, et al. Occupational asthma and rhinitis caused by milk proteins. *J Occup Environ Med*. 2004;46(11):1100–1101.
28. Sherson D, Hansen I, Sigsgaard T. Occupationally related respiratory symptoms in trout-processing workers. *Allergy*. 1989;44(5):336–341.
29. Hudson P, Cartier A, Pineau L, et al. Follow-up of occupational asthma caused by crab and various agents. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;76(5):682–688.
30. Storaas T, Steinsvag SK, Florvaag E, et al. Occupational rhinitis: diagnostic criteria, relation to lower airway symptoms and IgE sensitization in bakery workers. *Acta Otolaryngol*. 2005;125(11):1211–1217.
31. Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(Suppl):S87–S94.
32. Crowe SE, Perdue MH. Gastrointestinal food hypersensitivity: basic mechanisms of pathophysiology. *Gastroenterology*.

1992;103(3):1075–1095.
33. Garcia-Careaga Jr M, Kerner Jr JA. Gastrointestinal manifestations of food allergies in pediatric patients. *Nutr Clin Pract*. 2005;20(5):526–535.
34. Egger M, Mutschlechner S, Wopfner N, et al. Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *Allergy*. 2006;61(4):461–476.
35. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):191–193.
36. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):1016–1018.
37. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med*. 1992;327(6):380–384.
38. Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS, et al. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: a population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2 Pt. 1):452–456.
39. Clark S, Bock SA, Gaeta TJ, et al. Multicenter study of emergency department visits for food allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(2):347–352.
40. Sampson HA. Adverse reactions to foods. In: Adkinson N, Bochner BS, Yunginger JW, eds. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. Mosby; 2003:1619–1643.
41. Clark S, Espinola J, Rudders SA, et al. Frequency of US emergency department visits for food-related acute allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):682–683.
42. Lieberman P. Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(3):217–226.
43. Commins SP, Satinover SM, Hosen J, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):426–433.
44. Commins SP, Platts-Mills TA. Anaphylaxis syndromes related to a new mammalian cross-reactive carbohydrate determinant. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(4):652–657.
45. Yunginger JW, Nelson DR, Squillace DL, et al. Laboratory investigation of deaths due to anaphylaxis. *J Forensic Sci*. 1991;36(3):857–865.
46. Du Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(5):455–463.
47. Beaudouin E, Renaudin JM, Morisset M, Codreanu F, Kanny G, Moneret-Vautrin DA. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis —update and current data. *Eur Ann Allergy Clinical Immunol*.

2006;38(2):45–51.
48. Morita E, Kunie K, Matsuo H. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci*. 2007;47(2):109–117.
49. Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, et al. Diagnostic work-up for food-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Allergy*. 1995;50(10):817–824.
50. Hjorth N, Roed-Petersen J. Occupational protein contact dermatitis in food handlers. *Contact Dermatitis*. 1976;2(1):28–42.
51. Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S87–S91.
52. Fasano MB. *Dermatologic food allergy Pediatr Ann*. 2006;35(10):727–731.
53. Chehade M, Aceves SS. Food allergy and eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(3):231–237.
54. Mehr S, Kakakios A, Frith K, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics*. 2009;123(3):e459–e464.
55. Nowak-Wegrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(4):371–377.
56. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(1):149–156.
57. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):829–835.
58. Chehade M, Magid MS, Mofidi S, et al. Allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing enteropathy: intestinal pathology, clinical course, and long-term follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42(5):516–521.
59. Lake A. Food protein-induced gastroenteropathy in infants and children. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon R, eds. *Food Allergy Adverse Reactions to Foods and Food Additives*. St. Louis, MO: Mosby; 1991:173–185.
60. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology. *Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(1):1–19.
61. Fasano A, Araya M, Bhatnagar S, et al. Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus report on celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(2):214–219.
62. Papadopoulos GK, Wijmenga C, Koning F. Interplay between genetics and the environment in the development of celiac disease: perspectives for a healthy life. *J Clin Invest*. 2001;108(9):1261–1266.
63. Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology*. 1993;105(3):910–922.

64. Heiner DC, Sears JW, Kniker WT. Multiple precipitins to cow's milk in chronic respiratory disease. A syndrome including poor growth, gastrointestinal symptoms, evidence of allergy, iron deficiency anemia, and pulmonary hemosiderosis. *Am J Dis Child*. 1962;103:634–654.
65. Lee SK, Kniker WT, Cook CD, et al. Cow's milk-induced pulmonary disease in children. *Adv Pediatr*. 1978;25:39–57.
66. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):3–20.
67. Aceves SS, Newbury RO, Dohil R, et al. Distinguishing eosinophilic esophagitis in pediatric patients: clinical, endoscopic, and histologic features of an emerging disorder. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(3):252–256.
68. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(12):1198–1206.
69. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*. 2004;351(9):940–941.
70. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(4):336–343.
71. Liacouras CA, Ruchelli E. Eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Pediatr*. 2004;16(5):560–566.
72. Rothenberg ME. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2009;137(4):1238–1249.
73. Masterson JC, Furuta GT, Lee JJ. Update on clinical and immunological features of eosinophilic gastrointestinal diseases. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011;27(6):515–522.
74. Oh HE, Chetty R. Eosinophilic gastroenteritis: a review. *J Gastroenterol*. 2008;43(10):741–750.
75. Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, et al. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut*. 1990;31(1):54–58.
76. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):11–28.
77. James JM. Food allergy respiratory disease, and anaphylaxis. In: Leung DY, Sampson HA, Geha RS, Szefler SJ, eds. *Pediatric Allergy: Principles and Practice*. St. Louis, MO: Mosby; 2003:529–537.
78. Roberts G, Lack G. Relevance of inhalational exposure to food allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3(3):211–215.
79. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, et al. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(1):168–174.

80. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):391–397.
81. Burks AW, James JM, Hiegel A, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr*. 1998;132(1):132–136.
82. Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr*. 1985;107(5):669–675.
83. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(3 Pt. 2):S114–S122.

11

Reacciones cutáneas: dermatitis atópica y otras reacciones cutáneas mediadas y no mediadas por IgE

David M. Fleischer

Donald Y.M. Leung *University of Colorado Denver School of Medicine, Division of Pediatric Allergy and Immunology, National Jewish Health, Denver, CO, USA*

Conceptos clave

- La alergia alimentaria interviene en la patogenia de la dermatitis atópica (DA) en un subgrupo de pacientes.
- Cerca de un tercio de los niños con DA moderada o grave tienen alergias alimentarias.
- El 80% de las alergias alimentarias diagnosticadas mediante provocación alimentaria en niños con DA están causadas por leche, huevo y cacahuete. Los alérgenos alimentarios más frecuentes en adultos son cacahuete, frutos secos, pescado y marisco.
- La eliminación de los alérgenos alimentarios causales puede mejorar las lesiones cutáneas en pacientes con alergia alimentaria.

Introducción

La dermatitis atópica (DA) suele comenzar al inicio de la lactancia y se caracteriza por prurito grave, evolución crónica con recaídas y un patrón distintivo de distribución en la piel. La prevalencia de DA varía según la localización geográfica, y oscila entre el 1 y el 20%, con la cifra más alta en el norte de Europa [1,2]. La DA debuta en los 6 primeros meses de vida en el 45% de los niños, durante el primer año en el 60%, y antes de los 5 años en el 85% de las personas afectadas [3]. La DA es con frecuencia el primer paso en la marcha atópica: más del 50% de los niños afectados desarrollan asma y rinitis alérgica [4,5]. Los desencadenantes de la DA son alérgenos alimentarios, alérgenos respiratorios inhalados, sustancias irritantes y organismos infecciosos, como *Staphylococcus aureus* [6,7] (tabla 11.1). En este capítulo revisaremos cómo la ingesta de determinados alimentos desencadena la DA. Las investigaciones de los mecanismos revelan que las reacciones cutáneas desencadenadas por alimentos están mediadas por IgE y también por otros factores.

Tabla 11.1

Desencadenantes de la dermatitis atópica.

Alérgenos alimentarios (más frecuentes)	**Aeroalérgenos**	**Microorganismos**
Leche de vaca	Polen	Bacterias *Staphylococcus aureus* *Streptococcus* spp.
Huevo	Moho	
Soja	Ácaros del polvo	
Trigo	Epitelio de animales	Hongos/levaduras *Trichophyton* spp. *Malassezia* (conocida anteriormente como *Pityrosporum ovale/orbiculare)* spp. *Candida* spp.
Cacahuete	Cucaracha	
Frutos secos		
Pescado		
Marisco		

Fuente: Reproducido de la referencia bibliográfica 8.

Inmunofisiopatología de la dermatitis atópica

La fisiopatología de la DA implica una interacción entre defectos en la función de la barrera cutánea, alérgenos ambientales, microorganismos infecciosos, varios genes de susceptibilidad del huésped y reacciones inmunitarias. También participan múltiples tipos de células, incluidos linfocitos T, células dendríticas (CD), macrófagos, queratinocitos, mastocitos y células inflamatorias infiltrantes. Aunque aún no los conocemos en su totalidad, se han dilucidado varios aspectos importantes de los mecanismos alérgicos implicados en el inicio y mantenimiento de la inflamación de la piel en la DA [10-12].

La disfunción de la barrera cutánea resultante de mutaciones de genes en el complejo de diferenciación epidérmica y defectos de la diferenciación de queratinocitos ha surgido como una causa principal de la DA. Las mutaciones con pérdida de función de la filagrina (FLG), proteína implicada en la agregación de la queratina en la epidermis superior, pueden provocar DA [13]. Además, las mutaciones sin efecto de FLG dan lugar a una mayor penetración de alérgenos a través de la piel y sensibilización por IgE sistémica ante alérgenos ambientales. En lo que respecta al contenido de este manual, se ha descrito que las mutaciones de FLG son un factor de riesgo importante de alergia al cacahuete [14-16].

La causa más frecuente de disminución de la función de barrera cutánea en la DA probablemente se deba a anomalías en la diferenciación de queratinocitos [17]. Se ha descubierto que las citocinas secretadas durante la respuesta inmunitaria de la piel en la DA, como IL-4, IL-13 e IL-22, reducen la diferenciación epidérmica [18]. La DA resulta no solo de la pérdida de proteínas de la barrera cutánea, sino también de anomalías de lípidos, aumento de la actividad proteasa, así como menor expresión de genes antimicrobianos, necesarios para la respuesta inmunitaria innata a la invasión microbiana [19,20]. Las lesiones cutáneas agudas de la DA se asocian con un aumento de expresión de citocinas de Th2, en concreto IL-4 e IL-13. Estas dos sustancias median el cambio de isótopos de anticuerpos hacia la síntesis de IgE y regulación al alza del receptor de IgE, e inducen la expresión de moléculas de adhesión necesarias para la infiltración de células inflamatorias en la piel. En la DA, los queratinocitos epidérmicos expresan cantidades mayores de linfopoyetina estromal del timo (TSLP) [21], una citocina que promueve la diferenciación de linfocitos Th2 impulsada por CD. Lesiones mecánicas, exposición a alérgenos e infecciones microbianas aumentan la liberación de TSLP por parte de los queratinocitos y, por tanto, podrían incrementar las respuestas de IgE [22]. El mantenimiento de la DA crónica supone una mayor producción de IL-22, que induce proliferación de queratinocitos y regulación a la baja de la expresión de FLG [23].

Las concentraciones séricas de IgE están elevadas en ~ 85% de los pacientes con DA, y a menudo contienen anticuerpos IgE específicos de alérgenos alimentarios y aeroalérgenos. La participación de la IgE específica de alérgenos en la patogenia de la DA implica a varios tipos de células. Las células de Langerhans (CL) en las lesiones de DA tienen anticuerpos IgE específicos de alérgenos en su superficie [24], y esto hace que sean 100-1.000 veces más eficaces para presentar alérgenos a los linfocitos T que las CL que no expresan el receptor de IgE de alta afinidad (FcεRI) [25]. Las citocinas de Th2 regulan al alza el FcεRI en las CL y otras células presentadoras de antígenos. Las células dendríticas epidérmicas inflamatorias (CDEI) FcεRI portadoras de IgE son muy abundantes en las lesiones cutáneas crónicas de DA. Se cree que no solo las CDEI están implicadas en el reclutamiento de células y presentación de antígenos mediada por IgE a los linfocitos T, sino que también liberan IL-12 e IL-18 y promueven la producción de citocinas de Th1 al estimular a linfocitos T indiferenciados a convertirse en linfocitos T productores de IFN-γ, que en conjunto podría dar lugar al cambio de la respuesta inmunitaria inicial tipo Th2 a la respuesta tipo Th1.

Alergia alimentaria en la dermatitis atópica

Un gran conjunto creciente de indicios respaldan la implicación de la alergia alimentaria en la patogenia de las reacciones cutáneas, especialmente en los niños (tabla 11.2). En la DA pueden producirse tres patrones de reacciones cutáneas a alimentos: 1) reacciones alérgicas inmediatas, como urticaria y angioedema, que aparecen en las 2 h siguientes a la ingesta del alimento y apuntan a un mecanismo mediado por IgE; 2) prurito en el mismo período temporal, que también indica un mecanismo mediado por IgE, con el rascado consiguiente que conduce al agravamiento de la DA, y 3) reacciones demoradas con agravamientos de la DA acaecidos tras 6-48 h, con o sin reacción inmediata previa, indicativas de reacción no mediada por IgE o reacción de fase tardía cutánea de hipersensibilidad mediada por IgE [27].

Tabla 11.2

Asociación entre dermatitis atópica y alergia alimentaria.

Estudios clínicos

- La eliminación alimentaria correcta conduce a la mejoría de la DA
- Las provocaciones alimentarias orales doble ciegas, controladas con placebo, reproducen los síntomas cutáneos
- El uso de fórmulas hidrolizadas, comparado con el de fórmulas de leche de vaca en lactantes de alto riesgo, reduce las alergias en los lactantes y los niños, y la alergia a la leche de vaca en los lactantes

Estudios de laboratorio

- Presencia de anticuerpos IgE específicos de alimentos elevados
- Las CL contienen receptores de IgE de alta afinidad y son capaces de presentar alérgenos a los linfocitos T
- Aumento de la histamina plasmática en las PAO positivas
- Aumento de los factores liberadores de histamina en niños cuando consumen dietas con el alimento alérgeno
- Mayor liberación espontánea de histamina de los basófilos al ingerir el alimento causal
- Activación de eosinófilos en las provocaciones alimentarias orales positivas
- Linfocitos T clonados de lesiones de DA activas reaccionan con alérgenos alimentarios
- Los niños con DA alérgicos a la leche tienen linfocitos T CLA+ reactivos a la leche

Fuente: Modificado a partir de la referencia bibliográfica 25.

Indicios clínicos

Los indicios clínicos a favor de la participación de la alergia alimentaria en la DA se basan en tres áreas de investigación clínica: estudios de dietas de eliminación; estudios de provocación alimentaria doble ciega, controlada con placebo (PAODCCP), y estudios preventivos de la DA. Múltiples estudios clínicos han mostrado que la eliminación de los alérgenos alimentarios relevantes puede dar lugar a la mejoría de los síntomas de DA, que la provocación alimentaria oral repetida con los alimentos en cuestión conduce a la reaparición de síntomas cutáneos, y que la DA y la hipersensibilidad alimentaria se previenen en parte mediante la eliminación profiláctica de alimentos muy alérgicos de la dieta del lactante y posiblemente de las dietas de las madres durante la lactancia.

Estudios de dietas de eliminación

Múltiples estudios se han ocupado del efecto terapéutico de la eliminación dietética sobre el tratamiento de la DA. Atherton et al. [28] mostraron que 14 de 20 niños (70%) entre 2 y 8 años con DA mejoraron significativamente tras completar un ciclo de 12 semanas, doble ciego, controlado y cruzado, de una dieta de exclusión de huevo y leche de vaca (LV). Neild et al. [29] encontraron que solo 10 de las 40 personas con DA se beneficiaron de una dieta de exclusión de huevo y LV, con una tasa de respuesta a la dieta que no era estadísticamente significativa. Juto et al. [30] describieron 20 lactantes con DA tratados mediante una dieta de eliminación estricta durante 6 semanas como máximo. En siete de ellos, el exantema se resolvió por completo, 12 lograron cierta mejoría de la piel mientras siguieron la dieta, y el paciente restante no presentó cambios en el trastorno cutáneo. Aunque los resultados sumados de los estudios citados hablan a favor de la participación de la alergia alimentaria en la DA, la mayoría de los estudios no controló factores de confusión como otros posibles desencadenantes de la DA, efecto placebo o sesgo del observador.

En uno de los primeros estudios de seguimiento prospectivos sobre la evolución natural de la hipersensibilidad alimentaria en niños con DA, Sampson y Scanlon [31] estudiaron a 34 individuos con DA, de los cuales 17 tenían alergia alimentaria diagnosticada mediante PAODCCP. Estos 17 pacientes siguieron las dietas de eliminación apropiadas y sus síntomas clínicos mejoraron significativamente. Las comparaciones realizadas en las consultas de seguimiento en 1-2 años y 3-4 años con 12 controles sin alergia alimentaria y cinco individuos con alergia alimentaria que no seguían su dieta mostraron que los 17 pacientes alérgicos a alimentos que cumplían la restricción dietética adecuada alcanzaron una mejoría muy significativa

respecto a su DA, comparados con los grupos control.

Lever et al. [32] llevaron a cabo un estudio aleatorizado y controlado sobre una dieta de exclusión de huevo en 55 niños que acudieron a una consulta de dermatología con DA y posible sensibilidad al huevo identificada por análisis de IgE antes de la aleatorización. La alergia al huevo se confirmó mediante PAODCCP tras finalizar el estudio. Los 55 niños fueron aleatorizados a seguir un régimen de 4 semanas, en el que las madres recibieron consejos generales sobre el cuidado de la DA y recomendaciones específicas adicionales de un dietista acerca de la dieta de eliminación del huevo (grupo con dieta), o bien a un grupo control que solo recibió los consejos generales. La reducción media de la superficie afectada por DA fue significativamente mayor en el grupo con dieta que en el control. También hubo una mejoría significativa en los índices de gravedad de los síntomas a favor del grupo con dieta, comparado con el control.

Estudios de provocación alimentaria oral

Hace casi 35 años, los investigadores usaron PAODCCP para demostrar que los alérgenos alimentarios son capaces de causar exantema y prurito en niños con DA asociada a alergias alimentarias [33]. Veinte años después, en dos estudios, Burks et al. [34,35] también usaron PAODCCP para evaluar a 165 niños con DA de leve a grave. El 60% de los niños con DA tenían una prueba intraepidérmica (PIE) positiva al menos a uno de los siguientes alimentos: leche, huevo, soja, trigo, cacahuete, anacardo y bacalao. Realizaron 266 PAODCCP, y 64 individuos, el 38,7% del grupo con DA, demostraron tener alergia alimentaria.

Sampson et al. [31,36-38] publicaron varios artículos utilizando PAODCCP para identificar alimentos que fueran factores desencadenantes de DA. En la evaluación inicial de 470 participantes con una mediana de edad de 4,1 años (intervalo: 3 meses-24 años), la concentración sérica de IgE total estaba elevada en 376 (80%), con una mediana de 3.410 UI/ml y un intervalo de 1,5-45.000 UI/ml. Los alimentos usados en las PAODCCP se seleccionaron según los resultados de las pruebas cutáneas y determinaciones de IgE y/o anamnesis indicativa de alergia alimentaria, y estos alimentos se eliminaron de la dieta del participante durante al menos 7-10 días antes del comienzo. Se realizaron un total de 1.776 PAODCCP durante los estudios: 714 (40%) fueron positivas y 1.062, negativas. En la inmensa mayoría de los casos aparecieron reacciones cutáneas durante las provocaciones (529 [74%] de los 714 casos con PAODCCP positiva). Las reacciones cutáneas consistieron en exantema con prurito, eritematoso, macular o morbiliforme, que aparecía fundamentalmente en zonas previamente afectadas por la DA. El desarrollo de síntomas cutáneos solo tuvo lugar en 214 (30%) de las reacciones positivas, y se observaron muy pocas urticarias típicas, que, de aparecer, tenían tan solo unas pocas lesiones. Sin embargo, el prurito intenso y el rascado dieron lugar a menudo a escoriaciones superficiales y, a veces, a sangrado.

Durante las PAODCCP casi todos los síntomas comenzaron entre 5 min y 2

h después del inicio de la prueba. Los síntomas correspondientes a reacciones inmediatas aparecían bruscamente por lo general y duraban 1-2 h. Unos pocos pacientes tuvieron un segundo episodio demorado de prurito, incluidos prurito y urticaria, rascado y exantema morbiliforme transitorio, 6-10 h después de la provocación inicial. Este exantema morbiliforme podría representar la fase aguda de la DA y se provoca en las provocaciones alimentarias orales (PAO) mediante el consumo agudo de un alimento que había causado previamente síntomas de forma crónica [39]. Las reacciones clínicas a leche, huevo, soja y trigo sumaban casi el 75% de las reacciones en los estudios. Algunos pacientes presentaron reacciones de repetición durante una serie de PAO diarias y posteriormente tuvieron un empeoramiento de la DA progresivamente más grave. Estos datos constituyen indicios adicionales de que la ingesta de un alimento causal es capaz de desencadenar picor, rascado y reaparición de las lesiones típicas de la DA.

Prevención de la hipersensibilidad alimentaria y la dermatitis atópica mediante la dieta

Además de los estudios mencionados que han demostrado que la DA mejora con dietas de eliminación de los alimentos causales y que la reintroducción de esos alimentos en las PAODCCP desencadena síntomas, se han realizado muchos estudios con el fin de prevenir alergias alimentarias y DA mediante la dieta durante la gestación, lactancia y alimentación inicial del lactante. Los estudios que aspiraban a prevenir alergias a LV y huevo mediante la evitación materna de estos alimentos durante la etapa final de la gestación no han logrado demostrar reducciones de las alergias alimentarias, ningún otro trastorno atópico ni sensibilización desde el nacimiento a los 5 años de edad. Además, el aumento de peso de la madre durante la gestación se vio afectado negativamente por estas restricciones alimentarias. Un metaanálisis de Cochrane [40] confirmó los hallazgos expuestos, y los autores concluyeron que es improbable que la prescripción de dietas de evitación de antígenos durante la gestación a mujeres de alto riesgo reduzca sustancialmente el riesgo de enfermedades atópicas en el niño, y esas dietas podrían afectar negativamente a la nutrición materna y fetal. Otra revisión de este asunto por Muraro et al. [41] aseguró que no hay indicios convincentes de un efecto protector de las dietas de exclusión maternas durante la gestación.

Se ha propuesto que la presencia de antígenos alimentarios en la leche materna podría sensibilizar al lactante si la madre no evita esos alimentos en su dieta durante la lactancia. Sin embargo, los resultados de estudios realizados durante las décadas de los ochenta y los noventa que evaluaron esta hipótesis han sido contradictorios. Dichos estudios contradictorios, junto con muchos otros, llevaron a un análisis de Cochrane [40] y un reciente metaanálisis [41] a concluir que, aunque la prescripción de dietas de evitación de antígenos a mujeres de alto riesgo durante la lactancia podría reducir el riesgo del niño de desarrollar DA, no hay indicios concluyentes que demuestren un efecto preventivo de la dieta materna durante la lactancia

sobre la enfermedad atópica en la infancia. Además, no es posible asegurar si los antígenos alimentarios de la leche materna inducirán alergia o serán inmunoprotectores en un receptor concreto [42].

De los muchos estudios que se ocupan de la asociación entre lactancia materna y DA, algunos han mostrado un efecto protector [43,44], mientras que otros no encuentran asociación [45] y otros, incluso, han revelado una asociación positiva [46,47]. Con el fin de aclarar las discrepancias de esos estudios, Yang et al. [48] realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis de 21 estudios prospectivos de cohortes en países desarrollados que comparaban la lactancia materna con fórmula a base de LV sobre el desarrollo de DA. Los análisis estadísticos revelaron que la lactancia materna exclusiva durante 3 meses como mínimo no tenía un efecto protector significativo frente al desarrollo de DA, comparado con la fórmula de LV (OR 0,89; IC al 95% 0,76-1,04). Aunque la lactancia materna exclusiva, comparada con el uso de fórmula convencional, se asociaba con menor riesgo de DA (OR 0,7; IC al 95% 0,5-0,99) cuando solo se examinaban cohortes con antecedentes familiares de atopia, este efecto se perdía al eliminar un estudio controvertido del análisis (OR 0,94; IC al 95% 0,81-1,08). Esto llevó a los autores a concluir que globalmente no hay indicios sólidos de un efecto protector de la lactancia materna exclusiva durante al menos 3 meses frente a la aparición de DA en la infancia.

Es difícil determinar el efecto de la lactancia materna sobre el desarrollo de alergias alimentarias, ya que DA y asma están estrechamente relacionadas con estas alergias. Hay muy pocos estudios que hayan evaluado el efecto de la lactancia materna sobre el pronóstico de alergias alimentarias específicas, y los resultados podrían estar afectados por otras variables dietéticas, como duración y exclusividad de la lactancia materna. Tras revisar los estudios presentes, Muraro et al. [41] determinaron que la lactancia materna exclusiva durante al menos 4 meses se asocia a una incidencia acumulada menor de alergia a la LV hasta los 18 meses de edad. Sin embargo, en este momento no es posible establecer conclusiones firmes sobre el efecto de la lactancia materna en la prevención primaria o en la demora de la aparición de otras alergias alimentarias específicas.

Se han realizado muchos estudios sobre el uso de distintas fórmulas para lactantes, incluidas fórmulas convencionales de LV, de suero de leche parcialmente hidrolizado (FHp), de caseína extensamente hidrolizada (FHe) y a base de proteína de soja en la prevención de la alergia. Una revisión sistemática de 2006 [49] determinó que no hay indicios que respalden la alimentación prolongada mediante una fórmula hidrolizada para prevenir alergias en preferencia a la lactancia materna exclusiva. En lactantes de alto riesgo que no podían tener lactancia materna exclusiva, hay indicios de que el uso de fórmulas hidrolizadas, comparado con las de LV, reduce las alergias en la etapa de lactante e infancia, y la alergia a LV de los lactantes. Un metaanálisis más reciente sobre consumo de fórmulas y riesgo de DA encontró que los lactantes alimentados con FHp tenían menos riesgo de DA

que los que recibían fórmula de LV (estimación del riesgo relativo resumen [ERRR] 0,45; IC al 95% 0,4-0,7) [50]. Aunque algunos estudios muestran un ligero beneficio de las FHe sobre las FHp, actualmente no hay indicios concluyentes para determinar si la alimentación con una FHe tiene ventajas respecto a las FHp [51,52]. Sí existen indicios convincentes de que las fórmulas de soja no están recomendadas en lactantes de alto riesgo para la prevención de alergias [53].

Los primeros estudios acerca del momento de la introducción de alimentos sólidos demostraron ciertos beneficios de la demora en esta introducción [54,55], pero estudios más recientes no han encontrado efectos protectores [56]. Los datos contradictorios de los estudios, tomados en conjunto, no permiten hasta ahora llegar a conclusiones sólidas sobre la relación entre introducción de sólidos y desarrollo de alergias. Por tanto, no se confirma la ventaja de demorar la introducción de alimentos sólidos muy alérgenos más allá de los 4-6 meses. Retrasar la introducción de alimentos sólidos incluso podría aumentar el riesgo de alergia (p. ej., alergia a leche, huevo y trigo) [57-59].

Mecanismos mediados y no mediados por IgE

Varias líneas de indicios analíticos respaldan también la participación de la IgE específica de alimentos en la DA. Con el fin de demostrar que la ingesta de alimentos conducía a reacciones mediadas por IgE, Sampson y Jolie [60] buscaron marcadores de activación de mastocitos en 33 personas con DA sometidas a PAODCCP para evaluar la relación entre histamina e hipersensibilidad alimentaria mediante el seguimiento de los cambios en la histamina plasmática circulante. Solo el grupo de individuos con PAODCCP positivas demostró un aumento significativo de la histamina plasmática; las personas que consumieron placebo o tuvieron PAODCCP negativas no presentaron incrementos patentes en la histamina plasmática. La elevación observada de esta sustancia implica a los mediadores de mastocitos o basófilos en la patogenia de la alergia alimentaria en la DA.

Otros mecanismos relacionados con anticuerpos IgE, aparte de la activación directa de los mastocitos cutáneos mediada por IgE, quizás participen también en el proceso inflamatorio de la DA. Sampson et al. [61] estudiaron 63 individuos con DA e hipersensibilidad alimentaria documentada por PAODCCP, 20 personas con DA sin alergia alimentaria de acuerdo con PAODCCP negativas, y 18 controles normales. Las personas con DA y alergia alimentaria tenían tasas más altas de liberación espontánea de histamina media que los otros dos grupos. La alta tasa de liberación de histamina dependía aparentemente de la ingesta continua del alimento en cuestión, porque, cuando una persona seguía la dieta de eliminación apropiada durante 9-12 meses, la liberación de histamina espontánea volvía a cifras normales. Otro hallazgo importante fue la identificación de citocinas producidas espontáneamente, denominadas factores liberadores de histamina

(HRF), en células mononucleares de la sangre periférica (CMSP) de personas con alergias alimentarias y liberación de histamina espontánea elevada. Los HRF activaban *in vitro* basófilos de otros individuos alérgicos a alimentos, pero no los de personas sin alergias alimentarias. Los controles normales no producían HRF, y las personas con alergias alimentarias que cumplieron una dieta de eliminación presentaron un descenso de la tasa de producción espontánea de HRF. Se encontró que los HRF activaban a los basófilos a través de IgE unida a la superficie. Se han identificado varias formas distintas de IgE [62], y se ha propuesto que los HRF podrían interaccionar con algunas de esas isoformas de IgE.

La liberación de histamina de los basófilos (LHB) ha sido propuesta como correlato *in vitro* de las respuestas alérgicas *in vivo* [63]. Nolte [64] describió que la LHB como método diagnóstico de alergias alimentarias se correlacionaba bien con PIE, RAST y PAO abierta, pero no con la liberación de histamina de los mastocitos intestinales obtenidos mediante biopsia duodenal en niños. Otro estudio que comparaba LHB, PIE y PAODCCP, no obstante, encontró que la prueba de LHB no era más eficaz para predecir sensibilidad clínica que las PIE [65]. La aplicación clínica de la LHB se ve obstaculizada además por otros factores: no es una prueba de uso generalizado, la sangre tiene que ser procesada en un tiempo determinado para que las células sobrevivan y carece de métodos estandarizados. Actualmente, los análisis de LHB se usan fundamentalmente en investigación.

Una técnica relativamente nueva usada para estudiar los efectos mediadores de los basófilos, la prueba de activación de basófilos (PAB), tiene el potencial de superar los escollos de la LHB. La reciente capacidad de medir la activación de basófilos como análisis de hipersensibilidad inmediata podría ser útil en el diagnóstico o pronóstico de las alergias alimentarias [66]. En algunos estudios, la desensibilización a alérgenos ha demostrado que induce menor reacción de los basófilos ante la desgranulación provocada por alérgenos [67,68], y la activación constitutiva *in vivo* de los basófilos se correlaciona con la expresión de CD203c medida directamente *ex vivo* por citometría de flujo [66]. Algunos han encontrado que el CD203c se expresa en niveles muy altos en pacientes con DA y alergia alimentaria [66]. No obstante, la valoración de la PAB como herramienta diagnóstica clínica para las alergias alimentarias en la DA sigue estando en sus etapas iniciales. El seguimiento de la PAB en pacientes con alergia alimentaria que cumplen distintas dietas de eliminación o tras PAO con reacciones subjetivas o de fase tardía podría convertirse también en una herramienta clínica importante, pero son necesarios más estudios. Aún no está claro si la PAB llegará a ser una herramienta diagnóstica en las alergias alimentarias o aportará información adicional para ayudar a decidir cuándo realizar una PAO en un paciente que quizás se ha librado de una alergia alimentaria concreta al cumplir años.

Otros datos hablan a favor de una importante participación de los

eosinófilos en la patogenia de la DA sensible a alimentos, especialmente en la respuesta de IgE de fase tardía. Los estudios de las reacciones de fase tardía tras la activación inicial de los mastocitos han mostrado que los estadios finales de las reacciones alérgicas mediadas por IgE se caracterizan por la infiltración de células inflamatorias, eosinófilos incluidos [69,70]. Aunque la eosinofilia en sangre es frecuente en los pacientes con DA, en las biopsias de estas lesiones no siempre se encuentra un número elevado de eosinófilos activados. Sin embargo, está claro que hay desgranulación de eosinófilos y liberación de mediadores potentes. Leiferman et al. [71] encontraron depósitos dérmicos extensos de MBP derivada de eosinófilos en biopsias de lesiones de 18 personas con DA, pero no en la piel de aspecto normal de los afectados, lo que indica que la valoración de la participación de los eosinófilos no puede basarse simplemente en el número de eosinófilos del tejido. Suomalainen et al. [72] estudiaron a 28 personas con alergia a LV demostrada mediante provocación y encontraron concentraciones aumentadas de proteína catiónica eosinófila (ECP) solo en aquellos con síntomas cutáneos, lo que apuntaba a que la ingesta del alimento causal en pacientes alérgicos conduce a la activación de eosinófilos circulantes que después podrían infiltrar la piel de los pacientes con DA. Otro estudio confirmó el hallazgo de concentraciones plasmáticas significativamente elevadas de ECP en personas con DA [73].

Varios estudios muy importantes han ayudado a dilucidar la participación de los linfocitos T específicos de alérgenos alimentarios en el proceso inflamatorio subyacente a la DA, y han mostrado que la inmunidad mediada por células también se produce en pacientes con DA sensible a alimentos además de la hipersensibilidad mediada por IgE. En lesiones de DA activas, se han aislado y clonado linfocitos T específicos de antígenos alimentarios [74-76]. Los investigadores también han sido capaces de identificar en todas las ocasiones linfocitos T específicos de antígenos alimentarios en sangre periférica de personas con DA asociada a alergia alimentaria [75-77]. A pesar de todo, no hay consenso en la bibliografía sobre la validez de las respuestas de proliferación de linfocitos T *in vivo* frente a alimentos específicos en la DA. Kondo, Agata et al. [78,79] demostraron que las respuestas proliferativas de las CMSP contra el antígeno alimentario causal en personas con síntomas no inmediatos (exantema que aparece al menos 2 h después de la PAO) eran significativamente mayores que las de controles sanos y personas con síntomas inmediatos de alergia alimentaria, respectivamente, lo que indica que la respuesta proliferativa de las CMSP a los antígenos alimentarios es específica de cada antígeno causal en cuestión en la DA asociada a la alergia alimentaria no inmediata. Por otra parte, otros autores han encontrado un aumento de las respuestas proliferativas de linfocitos a los alimentos relevantes también en personas con reacciones inmediatas [76]. Globalmente, la utilidad clínica de los análisis de proliferación de linfocitos en pacientes alérgicos a alimentos se considera marginal, debido al gran solapamiento de las respuestas individuales a la prueba: Hoffman et al. [80] encontraron que

no eran diagnósticas ni predictivas de reactividad clínica en individuos con alergia a la leche, porque los linfocitos de muchos pacientes control reaccionaban sobremanera a antígenos de leche, y los linfocitos de muchas personas con alergia a la leche no lo hacían.

Otros indicios de la participación de los linfocitos T en el desarrollo de DA en pacientes alérgicos a alimentos están relacionados con la migración de linfocitos T específicos de alérgenos a la piel [75]. La extravasación de linfocitos T en las zonas de inflamación depende críticamente de la actividad de receptores de migración que están implicados en el reconocimiento y unión a células endoteliales. Dos de esos receptores, el antígeno asociado a linfocitos cutáneos (CLA) y la L-selectina, han demostrado participar selectivamente en la migración de los linfocitos T a la piel y los ganglios linfáticos periféricos, respectivamente. En los linfocitos T reactivos a caseína procedentes de niños con DA provocada por leche, se observó una expresión de CLA mayor que en los linfocitos T reactivos a *Candida albicans* de los mismos individuos, y en los linfocitos T reactivos a caseína o *C. albicans* de grupos control. Por el contrario, el porcentaje de linfocitos T con expresión de L-selectina no variaba significativamente en los tres grupos.

Aún no está clara la participación de la hipersensibilidad alimentaria no mediada por IgE en la DA [81], probablemente debido en parte al encarnizado debate de varias décadas de antigüedad sobre si los alimentos pueden servir de factor de provocación en las reacciones eccematosas tardías. Se han propuesto pruebas de parche atópico (PPA) como método para diagnosticar alergias alimentarias no mediadas por IgE e identificar alérgenos en reacciones clínicas de inicio demorado. La reacción de la prueba de parche parece ser específica de pacientes sensibilizados con DA, ya que no aparece en voluntarios sanos ni en pacientes con asma o rinitis [82]. Los resultados de las PPA en distintos estudios muestran grandes variaciones debidas a diferencias en la selección de pacientes y, aún más importante, diferencias en la metodología. Estos problemas dificultan la interpretación de los estudios debido a la fiabilidad, pero varios investigadores, como se menciona más adelante, en la sección de diagnóstico, han evaluado el uso de las PPA además de las PIE para el diagnóstico de alergia alimentaria no mediada por IgE, fundamentalmente en pacientes con DA.

Epidemiología de la alergia alimentaria en la dermatitis atópica

La prevalencia de alergia alimentaria en pacientes con DA varía según la edad del paciente y la gravedad de la DA. Burks et al. [34], usando PAODCCP, diagnosticaron alergia alimentaria en 15 de 46 niños (33%) con DA de leve a grave derivados a consultas de alergia o dermatología. En un estudio de mayor tamaño publicado 10 años después sobre 165 niños con DA derivados a una clínica de alergia, Burks et al. [35] diagnosticaron alergia alimentaria en 64 de ellos (38,7%) utilizando PAODCCP. Es posible que los resultados de estos dos estudios se hayan visto afectados por un sesgo de comprobación, puesto que muchos de los pacientes habían sido derivados a alergología, de modo que Eigenmann et al. [38] abordaron este posible sesgo mediante la evaluación de 63 niños no seleccionados derivados a dermatología en una clínica universitaria para valoración de DA moderada o grave. También usaron PAO como parte de la evaluación, y finalmente encontraron que 23 de los 63 (37%; IC al 95% 25-50%) tenían hipersensibilidad alimentaria mediada por IgE clínicamente significativa. En un estudio epidemiológico de alergia alimentaria mediada por IgE en 74 niños suizos con DA derivados a alergología o dermatología, Eigenmann y Calza [83] encontraron que 25 de los 74 niños (33,8%) eran alérgicos a alimentos utilizando PAO y otras pruebas. Aunque los estudios mencionados no clasificaban a los niños según la gravedad de la DA [34,38,82] ni demostraron una relación directa entre gravedad de la DA y presencia de alergia alimentaria [35], Guillet y Guillet [84] abordaron esta cuestión en un estudio de 250 niños con DA. Encontraron que mayor gravedad de la DA y menor edad de los niños se correlacionaban directamente con la presencia de alergia alimentaria. Por último, dos estudios más, ninguno de los cuales realizó PAO, exploraron la prevalencia de alergia alimentaria en dos cohortes de nacimiento prospectivas en Australia. En la primera, Hill et al. [85] encontraron una prevalencia acumulada de DA del 24%. La contribución de la sensibilización alimentaria por IgE a la carga de DA se calculó en forma de porcentaje de riesgo atribuible; este cálculo estimó que la sensibilización alimentaria por IgE era responsable del 65 y el 64% de la DA en la cohorte en riesgo a los 6 y 12 meses, respectivamente. En el segundo estudio, Hill y Hosking [86] descubrieron una prevalencia acumulada de DA del 28,9%. La asociación entre alergia alimentaria mediada por IgE y DA se evaluó exclusivamente mediante valores de corte de las PIE, y se dividió en grupos según la gravedad de la DA. Cuanto más grave era la DA, mayor resultó la frecuencia de alergia alimentaria mediada por IgE y reacciones alimentarias adversas referidas, de 12% en el grupo con DA menos grave hasta el 69% en el grupo con DA más grave.

Los estudios epidemiológicos de alergia alimentaria en adultos con DA

grave están limitados comparativamente, lo que podría deberse, en parte, a que la mayoría de los niños superan la alergia alimentaria al crecer, con las notables excepciones de cacahuetes, frutos secos, pescado y marisco. En un estudio doble ciego controlado que utilizó una fórmula sin antígenos (Vivasorb) comparada con dieta placebo en 33 adultos con DA grave, Munkvad et al. [87] encontraron que la alergia alimentaria tenía poco que ver en la etiología de la DA de adultos, porque la dieta sin antígenos no reducía significativamente los síntomas. Tampoco de Maat-Bleeke y Bruijnzeel-Koomen [88] consiguieron implicar de forma significativa a la alergia alimentaria en la DA de adultos. Sin embargo, un estudio japonés encontró que el 44% de los 195 adultos con DA tenían provocaciones alimentarias orales positivas, aunque los alimentos causales reseñados eran alérgenos infrecuentes, como chocolate, café y arroz [89]. Por último, un estudio reciente de Alemania [90] descubrió que ciertos adultos estaban sensibilizados a alérgenos de pólenes y, de acuerdo con ellos, también lo estaban a alérgenos alimentarios asociados a pólenes.

Diagnóstico de hipersensibilidad alimentaria en pacientes con dermatitis atópica

Abordaje global

El diagnóstico de alergia alimentaria (fig. 11.1) debe comenzar por una anamnesis completa, porque la información recogida se usará para dirigir la mejor modalidad diagnóstica. Está bien documentado en varios estudios que utilizaron PAODCCP para diagnosticar alergia alimentaria que solo es posible verificar cerca del 40% de las reacciones alérgicas alimentarias sospechadas por la anamnesis en los pacientes [91]. Esta debería centrarse en los alimentos y la cantidad del alimento bajo sospecha de provocar la reacción, el tipo de síntomas atribuidos a la ingesta del alimento (agudos o crónicos), el tiempo entre ingesta e inicio de los síntomas, los patrones de reactividad, la última reacción y si otras actividades asociadas tienen algo que ver en la provocación de los síntomas (p. ej., ejercicio, toma de alcohol). A la hora de obtener la anamnesis, también hay que conocer los demás alimentos ingeridos a la vez, alimentos posiblemente contaminados que puedan haber sido empaquetados en cadenas no preparadas y fuentes ocultas de ingredientes.

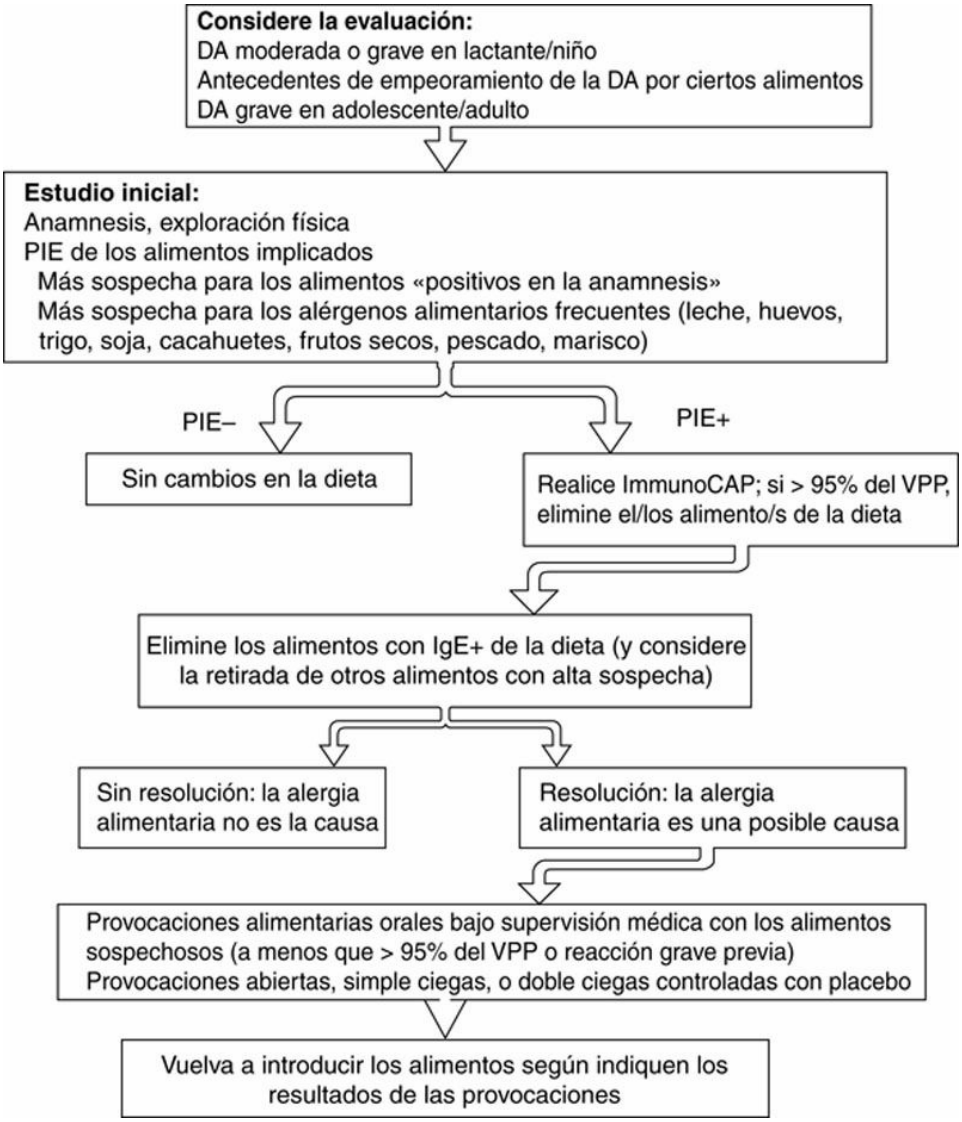


FIGURA 11.1 Abordaje global para la evaluación de la alergia alimentaria en la dermatitis atópica. Adaptado de la referencia bibliográfica 8.

Una vez establecidos los antecedentes de síntomas, la búsqueda de una etiología alimentaria tiene que ponerse en contexto con la prevalencia de que la alergia alimentaria esté implicada como factor causal. La prevalencia de hipersensibilidad alimentaria es máxima en los primeros años de vida; afecta aproximadamente al 6% de los niños menores de 3 años y después disminuye hasta una prevalencia estable del 3,7% al final de la infancia y en toda la etapa adulta [92]. Además, aunque cualquier alimento podría causar una reacción alérgica en teoría, un pequeño número de ellos es el responsable de cerca del 90% de las reacciones verificadas: leche, huevo, soja, trigo, cacahuete, frutos secos y pescado en los niños; y cacahuete, frutos secos, pescado y marisco en los adultos.

Una vez obtenida una anamnesis completa, la exploración física debería dedicarse a detectar otras características atópicas, que son más frecuentes en pacientes con reacciones alérgicas mediadas por IgE. Tras completar la anamnesis y la exploración física, el médico debe determinar si los hallazgos del paciente implican un trastorno provocado por alimentos y si el

mecanismo responsable más probable está mediado o no por IgE. Cuando la alergia alimentaria haya sido identificada como la causa probable de los síntomas, puede procederse a confirmar el diagnóstico e identificar los alimentos implicados. Existen varias herramientas que ayudan al diagnóstico de alergia alimentaria. Por lo general, las pruebas de laboratorio son más útiles para demarcar los alimentos específicos responsables de las reacciones mediadas por IgE, mientras que apenas tienen valor (o ninguno) en los trastornos no mediados por IgE. Los estudios disponibles son pruebas *in vivo*, como PIE, PAO, dietas de eliminación y PPA, y pruebas *in vitro*, por ejemplo, cuantificación de IgE específica de alimentos y PAB. Revisaremos brevemente la utilidad de estas modalidades.

Pruebas de laboratorio *in vivo* e *in vitro*

Las PIE se usan habitualmente en el estudio de pacientes con sospecha de reacciones alimentarias mediadas por IgE. Cuando una PIE es positiva, indica la posible asociación entre el alimento puesto a prueba y la reactividad del paciente a ese alimento, porque la precisión predictiva positiva de las PIE es inferior al 50%, comparada con las PAODCCP. No obstante, una PIE positiva puede considerarse diagnóstica en pacientes que han sufrido una reacción anafiláctica sistémica ante un alimento aislado. Por otra parte, las respuestas negativas descartan prácticamente la posibilidad de una reacción mediada por IgE, porque su valor predictivo negativo (VPN) supera el 95% [93]. La precisión de las PIE varía según el antígeno alimentario estudiado, la calidad del extracto de alimento y la habilidad técnica del operador. Gracias a un estudio de Bock et al. [94], se encontró que las pruebas cutáneas intradérmicas (PCI) a extractos de alimentos no tenían ventajas respecto a las PIE, y la conclusión fue que la mayor sensibilidad de las PCI podría dar lugar a incluso más pruebas falsas positivas que las observadas con la técnica intraepidérmica [95]. A menudo son necesarias las pruebas intraepidérmicas con alimentos frescos (PIEAF). Los extractos comerciales suelen carecer de las proteínas lábiles responsables de la sensibilidad mediada por IgE a muchas frutas, hortalizas y verduras, porque se degradan o pierden su capacidad alérgena durante la preparación del extracto [96]. Aquellas PIE negativas con extractos comerciales que vayan en contra de una anamnesis convincente de reacción alérgica alimentaria deberían repetirse con el alimento fresco antes de concluir que no hay IgE específica del alimento [97].

Otra forma de identificar IgE específica de alimentos más accesible al médico general es el inmunoanálisis enzimático con fluorescencia (FEIA) del CAP-System, aunque su sensibilidad es ligeramente inferior a la de las PIE. El desarrollo del CAP-System con FEIA permitió cuantificar mejor los anticuerpos IgE específicos de alimentos, que han demostrado en estudios clave ser más predictivos de hipersensibilidad alimentaria sintomática mediada por IgE. En un estudio retrospectivo de 196 niños y adolescentes (promedio de edad: 5,2 años) con DA, Sampson y Ho [65] compararon las

concentraciones de IgE específicas de alimentos con los resultados de las PAODCCP y encontraron que las concentraciones iguales o superiores a 6 kU_A/l para el huevo, 32 kU_A/l para la LV, 15 kU_A/l para el cacahuete y 20 kU_A/l para el bacalao eran predictivas al 95% de reacciones alérgicas. Por tanto, un paciente con una concentración de IgE específica de alimento superior al valor predictivo positivo (VPP) al 95% podría considerarse reactivo y no sería necesaria una PAO. Sin embargo, si la concentración de IgE específica de alimento fuera inferior al VPP al 95%, es posible que el paciente sea reactivo, pero necesitaría una PAO para confirmar el diagnóstico. Existen varios problemas con este estudio que afectan a su aplicación en la población general: en primer lugar, todos los pacientes tenían DA, y estos pacientes suelen presentar concentraciones más altas de IgE; y, en segundo lugar, este grupo de pacientes mostró una prevalencia de alergia alimentaria muy superior a la observada en la mayoría de las poblaciones. Por estos factores, Sampson realizó un estudio prospectivo de 100 niños (mediana de edad: 3,8 años) no seleccionados por DA (solo el 61% tenía este trastorno) con resultados similares, excepto que el valor de corte del VPP al 95% era más bajo para la leche, con 15 kU_A/l [95].

Las PPA han sido propuestas como método diagnóstico de alergia alimentaria no mediada por IgE y para identificar alérgenos en reacciones clínicas de inicio demorado mediadas por IgE. Varios investigadores han examinado el uso de PPA además de PIE y concentraciones de IgE específicas de alimentos mediante FEIA de CAP-System para el diagnóstico de alergia alimentaria no mediada por IgE, básicamente en pacientes con DA. Roehr et al. [98] realizaron 173 provocaciones en 98 pacientes con DA, y utilizaron PPA, PIE y concentraciones de IgE específicas de alimentos contra LV, huevo, soja y trigo con el fin de observar si la combinación de un resultado positivo en la PPA más una concentración positiva de IgE específica de alimento, PIE positiva o ambas convertía en innecesarias las PAODCCP. Los resultados positivos en la PPA por sí solos se correlacionaban con altos VPP para la LV (95%), el huevo de gallina (94%) y el trigo (94%), pero solo con un VPP del 50% en el caso de la soja (solo cuatro niños reaccionaron a la soja). La combinación de las PPA con demostración de IgE específica para LV (0,35 kU_A/l) y huevo (17,5 kU_A/l) aumentó los VPP al 100%, lo que permitió prescindir de las PAODCCP. La adición de PIE a las otras dos pruebas no mejoraba los resultados. Sin embargo, estudios más recientes [99,100] no han logrado reproducir los resultados de Roehr y su equipo, y han encontrado que las PPA tenían escasa fiabilidad, solo añadían un valor predictivo mínimo y eran inferiores a las PAODCCP en la evaluación de las alergias alimentarias. En una reciente revisión de la bibliografía sobre PPA desde 2004, Turjanmaa [101] reseñó que hay indicios acumulados de que un pequeño subgrupo de pacientes con DA muestra PPA positivas cuando la IgE específica del mismo alérgeno es negativa, pero, debido a la ausencia de estandarización de la PPA y hasta que mejore la metodología, no es posible calcular con exactitud la especificidad, la sensibilidad, el VPP ni el VPN.

Hay que ser muy cuidadoso a la hora de interpretar los análisis de anticuerpos IgE específicos de alimentos, porque se producen errores clínicos cuando esos análisis se sobredimensionan o no se aprecian en su plenitud varias limitaciones, como no tener en cuenta los antecedentes médicos, la epidemiología de la alergia alimentaria (alimentos causales, reactividad cruzada y edad) y las limitaciones específicas de las pruebas (sensibilidad, especificidad, técnica y reactivos). También hay que considerar que los resultados de estudios como el de Sampson [65,95] y otros quizás no sean aplicables más allá del alimento específico, la prueba estudiada y las características de la población del estudio (p. ej., niños). Otro fallo frecuente es asumir que un resultado negativo en las pruebas indica ausencia de alergia, porque se ha demostrado que no es así [102].

Dietas de eliminación y provocaciones alimentarias orales

El objetivo de las dietas de eliminación es determinar si los síntomas del paciente se resolverán al restringir alimentos de la dieta. Si los síntomas de un paciente persisten a pesar de una dieta de eliminación muy estricta, es improbable que el alimento sea responsable de los síntomas referidos por el paciente [103]. El tipo de dieta elegida dependerá de la presentación clínica evaluada y los resultados de los análisis de anticuerpos IgE. La eliminación de uno o más alimentos puede ser la acción obvia y el tratamiento en caso de reacción aguda a un alimento y la presencia de IgE positiva contra ese alimento. También sería especialmente útil en la evaluación de lactantes que siguen una dieta muy limitada. En las dietas oligoantigénicas se retira un gran número de alimentos con sospecha de causar problemas crónicos y se entrega al paciente una lista de alimentos permitidos. Este tipo de dieta es útil en la evaluación de trastornos crónicos, como DA. En la dieta más extrema, la elemental, una fórmula hidrolizada aporta toda la nutrición. Puede ser necesaria cuando las dietas mencionadas anteriormente han fracasado y la sospecha de enfermedad asociada a alimentos sigue siendo alta. Si los síntomas de un paciente no desaparecen con la dieta elemental, es muy improbable que las sustancias ingeridas sean el problema [103,104].

Si los síntomas se resuelven con una dieta de eliminación, habitualmente es necesaria alguna forma de PAO. Estas se realizan administrando los alimentos sospechosos en cantidades gradualmente mayores a lo largo de horas o días bajo supervisión médica. Las PAO pueden hacerse de forma abierta, simple ciega o doble ciega, y controlada con placebo. La PAODCCP se considera la prueba de referencia para el diagnóstico de alergia alimentaria, y es la menos susceptible a sesgos y factores de confusión [65,104]. Las PAO pueden usarse para valorar cualquier tipo de reacción alimentaria adversa. Si una dieta de eliminación no mejoró los síntomas y la sospecha de causa alimentaria sigue siendo alta, puede ser necesaria la PAO para resolver la cuestión. En caso de las reacciones no mediadas por IgE, las

PAO suelen ser el único método diagnóstico [105].

La decisión de realizar PAO no debe tomarse a la ligera, porque pueden aparecer reacciones anafilácticas graves, y son laboriosas, caras y estresantes para pacientes y familiares. En el paciente con anamnesis convincente de anafilaxia y análisis positivo de IgE específica contra el alimento causal, la PAO no suele ser necesaria, porque pone al paciente en riesgo de sufrir reacciones graves [105]. Dado el riesgo de anafilaxia durante la PAO, el médico debe estar preparado para tratarla con fármacos y equipo de urgencias. Las PAO se realizan por lo general de forma gradual con incrementos de dosis cada 15-60 min y un período de observación una vez que termina la prueba. Si un paciente ha tolerado todo el alimento de la provocación, habitualmente se descarta la reactividad clínica, porque una PAO negativa tiene un VPN elevado [106]. Sin embargo, en caso de las provocaciones ciegas, todas las negativas deberían confirmarse mediante administración sin enmascarar del alimento sospechoso preparado de la forma habitual y servido en raciones normales bajo supervisión médica para descartar una infrecuente respuesta falsa negativa a la provocación [103].

Fleischer et al., en un artículo publicado recientemente, demostraron la importancia de un abordaje minucioso y dirigido respecto al diagnóstico de alergia alimentaria en los pacientes con DA por la mayor probabilidad de resultados falsos positivos con las concentraciones de IgE elevadas en pacientes de DA. En 125 pacientes derivados a un programa de tratamiento ambulatorio para DA y alergia alimentaria, el 96% tenía DA, y todos seguían una dieta de eliminación. Se realizó un total de 364 PAO con alimentos que estaban siendo evitados al inicio del programa, y 325 (89%) fueron negativos. Muchos de los pacientes habían excluido alimentos que nunca habían comido o alimentos que habían tolerado antaño sin reacciones conocidas, y muchos de los alimentos que podrían reintroducirse en la dieta tras PAO negativas se habían eliminado exclusivamente por los análisis de IgE sérica. Aquí se confirma la importancia de una anamnesis detallada seguida del uso cuidadoso de PIE, análisis de IgE si están indicados, y la necesidad de PAO para confirmar o descartar una reactividad auténtica en el diagnóstico preciso de las alergias alimentarias.

Tratamiento

Además del tratamiento médico de la DA consistente en hidratación, corticoides tópicos, inhibidores de la calcineurina tópicos, antibióticos en infecciones bacterianas secundarias y evitación ambiental de los desencadenantes, los únicos tratamientos existentes en el momento actual para la alergia alimentaria son la eliminación estricta de los alimentos causales de la dieta y estar preparado para tratar una posible reacción por ingesta accidental. La retirada completa de proteínas alimentarias, sin embargo, no es tarea fácil, y la eliminación incompleta puede dar lugar a resultados confusos. Por tanto, con cualquiera de estas dietas, hay que revisar cuidadosamente la información específica para asegurar su cumplimiento, ya que es frecuente que los pacientes cometan errores. Por ejemplo, retirar el huevo de la dieta supone buscar en el etiquetado palabras clave, como ovoalbúmina, lisozima y globulina. No obstante, la lectura del etiquetado de productos alimentarios se ha simplificado en EE. UU. desde la implantación en enero de 2006 de la Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act de 2004, que requiere etiquetados claros para los principales alérgenos alimentarios (leche, huevo, soja, trigo, cacahuete, frutos secos, pescado y marisco). La contaminación del alimento retirado y los ingredientes ocultos en productos no etiquetados, como sucede en los restaurantes, siguen siendo problemas que dificultan la evitación. Organizaciones como la Food Allergy Research and Education (http://www.foodallergy.org) prestan ayuda a los pacientes. En caso de eliminar múltiples alimentos de la dieta, también puede ser necesario consultar a un nutricionista para mantener una dieta equilibrada.

Desafortunadamente, las ingestas accidentales de alimentos alérgenos conocidos son relativamente frecuentes. Por tanto, pacientes, familiares y otros cuidadores deben contar con un plan de acción urgente para esas ocasiones. Este plan incluye adrenalina inyectable fácilmente accesible, antihistamínicos orales, broncodilatadores y saber cuándo acudir a urgencias. Los pacientes que han sufrido reacciones graves previas, aquellos con asma subyacente y los alérgicos a cacahuete, frutos secos, pescado y marisco podrían tener un riesgo mayor de presentar reacciones anafilácticas alimentarias agudas, graves o incluso mortales [107]. Hay que hacer hincapié en la administración inmediata de adrenalina ante los signos iniciales de reacción grave, porque la demora en el uso de este fármaco se ha asociado con reacciones mortales o casi mortales [107]. También es esencial el seguimiento universal para valorar el crecimiento y la nutrición, y repetir las pruebas en busca de progresión o posible resolución de la alergia alimentaria.

Evolución natural de la hipersensibilidad alimentaria

Por fortuna, la mayoría de los niños con eccema provocado por alimentos tolerará o se «desprenderá», al ir cumpliendo años, de sus alergias a la leche, el huevo, la soja y el trigo [108], y esto se corresponde habitualmente con la resolución o mejora de la DA [26]. Sin embargo, los pacientes alérgicos a los cacahuetes, los frutos secos, el pescado o el marisco tienen muchas menos probabilidades de perder su reactividad clínica; es posible que solo ~ 20% de los niños que han sufrido una reacción al cacahuete en el comienzo de la infancia se libren de su sensibilidad a este alimento al crecer [109,110], mientras que esta cifra desciende al ~ 10% en la alergia a frutos secos [111]. En el estudio de Sampson y Scanlon sobre la evolución natural de la alergia alimentaria en la DA [31], cerca de un tercio de los niños superaban su reactividad clínica en 1-3 años con el cumplimiento estricto de la dieta de eliminación, considerado útil para una resolución más rápida. Tres factores resultaron los más importantes a la hora de determinar la probabilidad de que los pacientes perdieran la reactividad clínica: 1) los alimentos específicos a los que era alérgico el paciente, en el sentido de que los pacientes alérgicos a la leche, el huevo, la soja o el trigo tenían muchas más probabilidades de librarse de estas alergias al cumplir años que aquellos alérgicos a los cacahuetes, los frutos secos, el pescado o el marisco; 2) la concentración de IgE específica de alimento, es decir, cuanto mayor sea esta concentración, menos probable es que se desarrolle tolerancia clínica en los años posteriores, y 3) el grado de cumplimiento estricto de la dieta, de modo que los pacientes que siguieron tomando pequeñas cantidades del alérgeno alimentario o tuvieron ingestas accidentales frecuentes tenían menos probabilidades de desarrollar tolerancia clínica. Sin embargo, otros estudios nuevos están cuestionando este concepto de evitación estricta de alimentos para acelerar la resolución de la alergia alimentaria a determinados productos, ya que algunos pacientes con alergia al huevo y la leche son capaces de tolerar productos cocinados que contienen proteína de huevo y leche sometida a temperaturas muy altas [112-114]. El consumo regular de estos productos cocinados puede acelerar la resolución de la alergia al huevo y la leche, pero solo debería hacerse bajo la supervisión de un alergólogo tras una provocación alimentaria con el fin de determinar que es seguro consumir esos alimentos y que su consumo regular no afectará secundariamente a la DA del paciente.

La tolerancia clínica se adquiere más rápido que la pérdida de IgE específica de alimentos medida por PIE o análisis *in vitro* de IgE específica de alérgeno [31,115], ya que estos análisis pueden seguir siendo positivos muchos años después de que el alimento haya sido reintroducido en la dieta. Por tanto, es importante seguir regularmente a los pacientes con alergia

alimentaria mediante PAO esporádicas en el momento adecuado para determinar si persiste la alergia. Aunque la alergia alimentaria y la DA se resuelvan, muchos de estos lactantes y niños desarrollan a menudo rinitis alérgica y/o asma [10,11]. En un estudio, ~ 90% de los niños con IgE específica de huevo y DA desarrollaron alergias respiratorias y asma [8].

Conclusiones

En la DA y otros trastornos cutáneos provocados por alimentos, como urticaria y dermatitis herpetiforme (v. capítulo 17), se han observado mecanismos mediados y no mediados por IgE. Al principio de la vida, los alérgenos, especialmente los alimentarios, son obviamente importantes, en particular en la DA y la urticaria. Una anamnesis cuidadosa con las pruebas diagnósticas apropiadas, junto con un programa de tratamiento exhaustivo, pueden modificar la enfermedad y la vida de los pacientes con DA e hipersensibilidad alimentaria.

Bibliografía

1. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998;351:1225–1232.
2. Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, et al. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol*. 2011;131(1):67–73.
3. Kay J, Gawkrodger DJ, Mortimer MJ, et al. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30:35–39.
4. Lau S, Nickel R, Niggeman B, et al. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatr Respir Rev*. 2002;3:265–272.
5. Spergel JM, Paller JS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:S118–S127.
6. Novak N, Allam JP, Bieber T. Allergic hyperactivity to microbial components: a trigger factor of "intrinsic" atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:215–216.
7. Scheynius A, Johansson C, Buentke E, et al. Atopic eczema/dermatitis syndrome and Malassezia. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;127:161–169.
8. Leung D. *Pediatric Allergy: Principles and Practice*. St. Louis, MO: Mosby; 2003.
9. Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1):16–29: e1-11; quiz 30-31.
10. Boguniewicz M, Leung DY. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1):4–13: quiz 4-5.
11. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis. Part II: Immune cell subsets and therapeutic concepts. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(6):1420–1432.
12. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315–1327.
13. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):661–667.
14. O'Regan GM, Kemperman PM, Sandilands A, et al. Raman profiles of the stratum corneum define 3 filaggrin genotype-determined atopic dermatitis endophenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):574–580.e1.

15. Miajlovic H, Fallon PG, Irvine AD, et al. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by Staphylococcus aureus. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1184–1190.e3.
16. Suarez-Farinas M, Tintle SJ, Shemer A, et al. Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(4):954–964: e1-4.
17. Howell MD, Kim BE, Gao P, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1):150–155.
18. Broccardo CJ, Mahaffey S, Schwarz J, et al. Comparative proteomic profiling of patients with atopic dermatitis based on history of eczema herpeticum infection and Staphylococcus aureus colonization. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):186–193: e1-11.
19. De Benedetto A, Kubo A, Beck LA. Skin barrier disruption: a requirement for allergen sensitization? *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 2):949–963.
20. Ziegler SF, Artis D. Sensing the outside world: TSLP regulates barrier immunity. *Nat Immunol*. 2010;11(4):289–293.
21. Oyoshi MK, Larson RP, Ziegler SF, et al. Mechanical injury polarizes skin dendritic cells to elicit a T(H)2 response by inducing cutaneous thymic stromal lymphopoietin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):976–984: e1-5.
22. Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, et al. Interleukin-22 downregulates filaggrin expression and affects expression of profilaggrin processing enzymes. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):492–498.
23. Bruynzeel-Koomen C, van Wichen DF, Toonstra J, et al. The presence of IgE molecules on epidermal Langerhans cells in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res*. 1986;278(3):199–205.
24. Mudde GC, Bheekha R, Bruijnzeel-Koomen CA. Consequences of IgE/CD23-mediated antigen presentation in allergy. *Immunol Today*. 1995;16(8):380–383.
25. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:S114–S122.
26. Wuthrich B. Food-induced cutaneous adverse reactions. *Allergy*. 1998;53:S56–S60.
27. Atherton DJ, Sewell M, Soothill JF, et al. A double-blind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic eczema. *Lancet*. 1978;1:401–403.
28. Neild VS, Marsden RA, Bailes JA, et al. Egg and milk exclusion diets in atopic eczema. *Br J Dermatol*. 1986;114:117–123.
29. Juto P, Engberg S, Winberg J. Treatment of infantile atopic dermatitis with a strict elimination diet. *Clin Allergy*. 1978;8:493–500.
30. Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in

children with atopic dermatitis. *J Pediatr*. 1989;115:23–27.
31. Lever R, MacDonald C, Waugh P, et al. Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr Allergy Immunol*. 1998;9:13–19.
32. Bock S, Lee W, Remigio L, et al. Studies of hypersensitivity reactions to food in infants and children. *J Allergy Clin Immunol*. 1978;62:3327–3334.
33. Burks AW, Mallory SB, Williams LW, et al. Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr*. 1988;113:447–451.
34. Burks AW, James JM, Hiegel A, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr*. 1998;132:132–136.
35. Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr*. 1985;107:669–675.
36. Sampson HA, Metcalfe DD. Food allergies [Review]. *J Am Med Assoc*. 1992;268:2840–2844.
37. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics*. 1998;101:E8.
38. Sicherer SH, Sampson HA. Role of food allergens. In: Leung DY, Greaves MW, eds. *Allergic Skin Disease: A Multidisciplinary Approach*. 1st edn. Philadelphia, PA: Marcel Dekker; 2000:403–422.
39. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;4: CD0001333.
40. Muraro A, Dreborg S, Halken S, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III. Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15:291–307.
41. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1238–1248.
42. Kull I, Bohme M, Wahlgren C-F, et al. Breast-feeding decreases the risk for childhood eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:657–661.
43. Laubereau B, Brockow I, Zirngibl A, et al. Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life—results from the GINI-birth cohort study. *J Pediatr*. 2004;144:602–607.
44. Ludvigsson JF, Mostrom M, Ludvigsson J, et al. Exclusive breastfeeding and the risk of atopic dermatitis in some 8300 infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:201–208.
45. Pesonen M, Kallio MJ, Ranki A, et al. Prolonged exclusive breastfeeding is associated with increased atopic dermatitis: a prospective follow-up study of unselected healthy new-borns from birth to age 20 years. *Clin Exp Allergy*. 2006;36:1011–1018.
46. Flohr C, Nagel G, Weinmayr G, et al. Lack of evidence for a protective effect of prolonged breastfeeding on childhood eczema: lessons from

the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Br J Dermatol*. 2011;165(6):1280–1289.
47. Yang YW, Tsai CL, Lu CY. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Dermatol*. 2009;161(2):373–383.
48. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolyzed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4: CD003664.
49. Alexander DD, Cabana MD. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(4):422–430.
50. von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, et al. Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:718–725.
51. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, et al. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1442–1447.
52. Osborn DA, Sinn J. Soy formula for the prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3: CD003741.
53. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid feeding and recurrent childhood eczema: a 10-year longitudinal study. *Pediatrics*. 1990;86:541–546.
54. Kajosaari M. Atopy prophylaxis in high-risk infants: prospective 5-year follow-up study of children with six months exclusive breastfeeding and solid food elimination. *Adv Exp Med Biol*. 1991;310:453–458.
55. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, et al. Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study. *Pediatrics*. 2006;117:401–411.
56. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):77–82: e1.
57. Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):807–813.
58. Poole JA, Barriga K, Leung DY, et al. Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy. *Pediatrics*. 2006;117:2175–2182.
59. Sampson HA, Jolie PL. Increased plasma histamine concentrations after food challenges in children with atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 1984;311:372–376.
60. Sampson HA, Broadbent KR, Bernhisel-Broadbent J. Spontaneous

release of histamine from basophils and histamine-releasing factor in patients with atopic dermatitis and food hypersensitivity. *N Engl J Med*. 1989;321:228–232.
61. Lyczak JB, Zhang K, Saxon A, et al. Expression of novel secreted isoforms of human immunoglobulin E proteins. *J Biol Chem*. 1996;271:3428–3436.
62. Du Buske LM. Introduction: basophil histamine release and the diagnosis of food allergy. *Allergy Proc*. 1993;14:243–249.
63. Nolte H. The clinical utility of basophil histamine release. *Allergy Proc*. 1993;14:251–254.
64. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:444–451.
65. Shreffler WG. Evaluation of basophil activation in food allergy: present and future applications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6:226–233.
66. Sobotka AK, Dembo M, Goldstein B, et al. Antigen-specific desensitization of human basophils. *J Immunol*. 1979;122:511–517.
67. Satti MZ, Cahen P, Skov PS, et al. Changes in IgE- and antigen-dependent histamine-release in peripheral blood of Schistosoma mansoni-infected Ugandan fishermen after treatment with praziquantel. *BMC Immunol*. 2004;5:6.
68. Demoly P, Piette V, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, eds. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 6th edn. Philadelphia, PA: Mosby; 2003:631–632.
69. Abramovits W. Atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:S86–S93.
70. Leiferman KM, Ackerman SJ, Sampson HA, et al. Dermal deposition of eosinophil-granule major basic protein in atopic dermatitis. Comparison with onchocerciasis. *N Engl J Med*. 1985;313:282–285.
71. Suomalainen H, Soppi E, Isolauri E. Evidence for eosinophil activation in cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 1994;5:27–31.
72. Magnarin M, Knowles A, Ventura A, et al. A role for eosinophils in the pathogenesis of skin lesions in patients with food-sensitive atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:200–208.
73. van Reijsen FC, Felius A, Wauters EA. T-cell reactivity for a peanut-derived epitope in the skin of a young infant with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:207–209.
74. Abernathy-Carver KJ, Sampson HA, Parker LJ, et al. Milk-induced eczema is associated with the expansion of T cells expressing cutaneous lymphocyte antigen. *J Clin Invest*. 1995;95:913–918.
75. Reekers R, Beyer K, Niggemann B, et al. The role of circulating food antigen-specific lymphocytes in food allergic children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1996;135:935–941.

76. Werfel T, Ahlers G, Schmidt P, et al. Detection of kappa-casein-specific lymphocyte response in milk-responsive atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 1996;26:1380–1386.
77. Kondo N, Fukutomi O, Agata H, et al. Proliferative responses of lymphocytes to food antigens are useful for detection of allergens in nonimmediate types of food allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 1997;7:122–126.
78. Agata H, Kondo N, Fukutomi O, et al. Effect of elimination diets in food-specific IgE antibodies and lymphocyte proliferative responses to food antigens in atopic dermatitis patients exhibiting sensitivity to food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91:668–679.
79. Hoffman KM, Ho DG, Sampson HA. Evaluation of the usefulness of lymphocyte proliferation assays in the diagnosis of allergy to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:360–366.
80. Sampson HA. Eczema and food hypersensitivity. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, eds. *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*. 3rd edn. Malden: Blackwell Publishing; 2003:144–159.
81. De Bruin-Weller MS, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen C. Atopy patch testing—a diagnostic tool? *Allergy*. 1999;54:784–791.
82. Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000;11:95–100.
83. Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. A 3-year follow-up in 250 children: food allergy and high risk of respiratory symptoms. *Arch Dermatol*. 1992;128:187–192.
84. Hill DJ, Sporik R, Thorburn J, et al. The association of atopic dermatitis in infancy with immunoglobulin E food sensitization. *J Pediatr*. 2000;137:475–479.
85. Hill DJ, Hosking CS. Food allergy and atopic dermatitis in infancy: an epidemiologic study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15:421–427.
86. Munkvad M, Danielsen L, Hoj L, et al. Antigen-free diet in adult patients with atopic dermatitis. A double-blind controlled study. *Acta Derm Venereol*. 1984;64:524–528.
87. de Maat-Bleeker F, Bruijnzeel-Koomen C. Food allergy in adults with atopic dermatitis. *Monogr Allergy Basel Karger*. 1996;32:157–163.
88. Uenishi T, Sugiura H, Uehara M. Role of foods in irregular aggravation of atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2003;30:91–97.
89. Worm M, Forschner K, Lee HH, et al. Frequency of atopic dermatitis and relevance of food allergy in adults in Germany. *Acta Derm Venereol*. 2006;86:119–122.
90. Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr*. 1990;117:561–567.
91. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*.

2006;117:S470–S475.
92. Sampson HA. Food allergy. Part 2. Diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:981–989.
93. Bock SA, Lee WY, Remigio L, et al. Appraisal of skin tests with food extracts for diagnosis of food hypersensitivity. *Clin Allergy*. 1978;8:559–564.
94. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:891–896.
95. Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, et al. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83:683–690.
96. Eigenmann PA, Sampson HA. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 1998;9:186–191.
97. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, et al. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:548–553.
98. Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:817–824.
99. Mehl A, Rolinck-Werninhaus C, Staden U, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:923–929.
100. Turjanmaa K. The role of atopy patch tests in the diagnosis of allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:425–428.
101. Sicherer SH, Bock SA. An expanding evidence base provides food for thought to avoid indigestion in managing difficult dilemmas in food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:1419–1422.
102. Bock SA, Sampson HA, Atkins FA, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82:986–997.
103. Sicherer SH. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol*. 1999;10:226–234.
104. Sicherer SH. Food allergy. *Lancet*. 2002;360:701–710.
105. Sampson HA. Use of food-challenge tests in children. *Lancet*. 2001;358:1832–1833.
106. Sampson HA, Mendelson LM, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to foods in children and adolescents. *N Engl J Med*. 1992;327:380–384.
107. Bock SA. The natural history of food sensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;69:173–177.
108. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Sampson HA, et al. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;107:367–374.

109. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, et al. The natural progression of peanut allergy: resolution and the possibility of recurrence. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:183–189.
110. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, et al. The natural history of tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1087–1093.
111. Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, et al. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(5):977–983: e1.
112. Kim JS, Nowak-Wegrzyn A, Sicherer SH, et al. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):125–131: e2.
113. Konstantinou GN, Kim JS. Paradigm shift in the management of milk and egg allergy: baked milk and egg diet. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012;32(1):151–164.
114. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, et al. Peanut allergy: recurrence and its management. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1195–1201.
115. Nickel R, Kulig M, Forster G, et al. Sensitization to hen's egg at the age of 12 months is predictive for allergen sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of 3 years. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:613–617.

12

Síndrome de alergia bucal

Julie Wang *Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, Elliot and Roslyn Jaffe Food Allergy Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA*

Conceptos clave

- El síndrome de alergia bucal (SAB) explica la relación entre rinitis alérgica y ciertas alergias alimentarias a través de proteínas homólogas en el reino vegetal.
- Hay una gran variabilidad regional en el SAB.
- Se trata de una alergia de contacto que provoca principalmente síntomas leves limitados al área orofaríngea.
- El diagnóstico de SAB es actualmente insatisfactorio, ya que las pruebas *in vivo* e *in vitro* predicen mal la reactividad clínica.
- El tratamiento del SAB consiste en la evitación de alimentos, pero quizás llegue a incluir la inmunoterapia en el futuro.

Introducción

La primera descripción de hipersensibilidad a frutas, verduras y hortalizas en pacientes con alergia al polen tuvo lugar hace 70 años, cuando Tuft et al. describieron cuatro personas con fiebre del heno que presentaban síntomas localizados con frutas, verduras y hortalizas frescas [1]. En 1970 se observó que la alergia a *Ambrosia* spp. se asociaba a menudo con alergia al melón y al plátano [2]. Los pacientes alérgicos a *Ambrosia* spp. presentaban síntomas orales inmediatos tras consumir melón o plátano. Ninguno tuvo anafilaxia, ni los pacientes sin alergia al polen referían síntomas con estas frutas. Poco después se describieron asociaciones similares entre alergia al polen de abedul y manzana [3], así como artemisa y apio [4]. Estas asociaciones polen-frutas-hortalizas-verduras tenían características similares de síntomas localizados con la ingesta de productos vegetales frescos.

El término síndrome de alergia bucal (SAB) se ha usado para describir esos síntomas con la ingesta de frutas, verduras y hortalizas frescas en pacientes alérgicos a pólenes. Se trata de una alergia mediada por IgE debida a reactividad cruzada contra proteínas homólogas de pólenes y alimentos [5]. Como las proteínas conservadas se expresan ampliamente en el reino vegetal, no es sorprendente que se identifiquen proteínas homólogas en un número creciente de alimentos de origen vegetal. De hecho, cada vez se describen más casos de reactividad cruzada entre pólenes y frutas, verduras y hortalizas en los últimos años, coincidiendo con la mayor prevalencia de rinitis alérgica. En las últimas décadas se ha avanzado enormemente en el conocimiento de estos alérgenos con reactividad cruzada.

Epidemiología

El SAB es la alergia alimentaria más frecuente en los adultos: más de la mitad de las personas alérgicas a alimentos refieren síntomas orofaríngeos tras la ingesta de frutas, verduras y hortalizas frescas [6,7]. A diferencia de la alergia alimentaria clásica mediada por IgE, puede aparecer después de años de tolerancia al alimento. Un estudio de una población adulta no seleccionada de Dinamarca reveló que el 10% de los adultos tenían a la vez rinitis alérgica y SAB [8]. En personas con rinitis alérgica, la prevalencia de SAB osciló entre el 30 y el 70% según la localización, probablemente debido a diferencias en la distribución del polen y los hábitos dietéticos [8-11]. Osterballe et al. [8] encontraron que las personas con sensibilización a múltiples pólenes (abedul, gramíneas y/o artemisa) tenían mayor probabilidad de presentar alergia clínica a alimentos de origen vegetal. Un número menor de estudios se ha ocupado de la prevalencia de SAB en los niños. Un estudio italiano encontró que el 29% de los niños con rinitis alérgica a las gramíneas referían síntomas de alergia alimentaria [12].

Además de las variaciones regionales en la prevalencia, distintos alimentos son responsables del SAB en lugares diferentes. En un estudio de 274 adultos ingleses con alergia a un polen como mínimo (abedul, gramíneas y/o artemisa), el 34% tenía SAB a la manzana; el 25%, a la patata; el 23%, a la zanahoria; el 23%, al apio; el 22%, al melocotón, y el 16%, al melón [9]. Por el contrario, el SAB se debía con más frecuencia a la avellana, el kiwi, la manzana y el apio en Italia [8]. Los adultos con alergia al polen de Suecia referían síntomas con más frecuencia ante la avellana, la manzana, el tomate, la zanahoria y el cacahuete [13], mientras que en España la alergia a frutas más frecuente era al melocotón [14].

También hay diferencias regionales en las asociaciones. En el norte y centro de Europa no se han descrito pacientes con alergia a la manzana sin alergia al polen de abedul, pero sí son frecuentes en España [15]. En este país, la alergia a la manzana se asocia, en cambio, con alergia al polen de gramíneas [16]. Además, en distintas partes de Europa son evidentes patrones diferentes de asociación con el kiwi [17]. El kiwi se asocia con alergia al polen de césped en Italia, pero al polen de abedul en España [12]. También se han descrito nuevas sensibilizaciones cuando las personas se exponen a ambientes nuevos. Dos pacientes que toleraban el guanábano en Filipinas, una zona sin abedules, reaccionaron a esta fruta al residir en Suiza [18]. Esto subraya la importancia de las exposiciones regionales en el desarrollo de sensibilización cruzada.

Características clínicas

El SAB es una alergia mediada por IgE leve por lo general. Se trata de una alergia de contacto que provoca síntomas locales, como picor en los labios/boca, tumefacción, voz ronca, pápulas y, rara vez, ampollas [15]. El inicio de los síntomas es rápido, la mayoría aparece en los 5 min posteriores a la exposición al alimento desencadenante [19]. Sin embargo, en ocasiones, los síntomas se demoran, y aparecen después de 30 min en el 7% de los casos [19]. El grado de reactividad clínica puede tener variaciones estacionales. En un estudio, el 44% de las personas con alergia al polen de abedul refirió que los síntomas empeoraban en la estación de este polen [11]: la causa propuesta sería una regulación al alza de los alérgenos en el polen de abedul (Bet v 1 y 2) durante su maduración [20]. Sin embargo, la mayoría de los pacientes (86,8%) siguen presentando síntomas fuera de la estación del polen de abedul [11]. También puede haber síntomas en otras zonas además de la orofaringe. En un estudio de 706 pacientes con SAB, el 13,9% tenía síntomas digestivos extrabucales, el 13,9% refirió edema laríngeo y el 2,1% de las personas sufrieron anafilaxia (tabla 12.1) [21].

Tabla 12.1

Síntomas del síndrome de alergia bucal.

Síntomas localizados
Tumefacción de los labios y/o la boca
Picor en los labios y/o la boca
Voz ronca
Pápulas
Edema laríngeo
Síntomas generalizados
Cutáneos (urticaria/angioedema, brote de dermatitis atópica)
Rinitis
Conjuntivitis
Sibilancias
Síntomas digestivos (dolor/retortijones abdominales, náuseas, vómitos, diarrea)
Anafilaxia

Bases moleculares/patogenia

Las alergias alimentarias mediadas por IgE se clasifican según la vía de sensibilización [22]. La alergia de clase I se debe a sensibilización a través del tubo digestivo, mientras que la clase II indica que la sensibilización alérgica principal es a alérgenos inhalados. La alergia de clase I a menudo debuta en la infancia, mientras que la de clase II se observa con más frecuencia en los adultos. Los alérgenos alimentarios completos, que tienen la capacidad de sensibilizar y provocar síntomas, inducen alergia de clase I. Por el contrario, la alergia de clase II está desencadenada por alérgenos alimentarios incompletos, que no causan sensibilización típicamente, pero son capaces de provocar síntomas por reactividad cruzada con el sensibilizador homólogo [23]. El SAB se clasifica como alergia de clase II, porque los alérgenos del polen son los sensibilizadores y las proteínas homólogas de alimentos vegetales provocan síntomas. Estos alérgenos alimentarios suelen ser termolábiles y vulnerables a la digestión gástrica, por lo que inducen síntomas fundamentalmente en la orofaringe.

Varias hipótesis intentan explicar la localización de los síntomas del SAB. Amlot et al. propusieron que los síntomas orales son los predominantes por la elevada concentración de mastocitos en la mucosa orofaríngea [5]. Los síntomas locales también podrían deberse a una concentración alta de alérgenos en la mucosa oral que son liberados rápidamente en contacto con la saliva [15]. Otra opción es que las grandes concentraciones de linfocitos T en el tejido linfoide orofaríngeo tengan respuestas de linfocitos T específicos de alimentos, ya que se ha encontrado reactividad cruzada en los linfocitos T [24,25].

Alérgenos

Se han identificado varias proteínas vegetales como causantes del SAB. Estas son proteínas relacionadas con la patogenia (PR), inhibidoras de la proteinasa y α-amilasa, peroxidasas, profilinas, proteínas de depósito de semillas, tiol proteasas y lectinas [26]. Muchas de ellas se distribuyen por todo el reino vegetal, lo que explica la extensa reactividad cruzada de tipo IgE entre alimentos de origen vegetal no relacionados en cuanto a su taxonomía.

Las proteínas PR son proteínas de defensa vegetales que se expresan en respuesta a agresores del medio ambiente, sustancias químicas o infecciones [27]. La mayoría de las proteínas PR causantes de SAB pertenecen a la familia PR-10. Los anticuerpos IgE específicos contra el alérgeno principal del polen de abedul (Bet v 1) tienen reactividad cruzada con alérgenos de alimentos vegetales homólogos que forman parte de la familia de proteínas PR-10. Los síntomas suelen ser leves, porque estas proteínas relacionadas con Bet v 1 son inestables ante el calor y la digestión [28,29]. Las frutas que con más frecuencia causan síntomas en personas alérgicas a Bet v 1 son miembros del orden *Rosaceae*, como la manzana, la pera, la cereza y el albaricoque (tabla 12.2). También se encuentran proteínas homólogas en el apio, la zanahoria, la avellana, la soja y el cacahuete.

Tabla 12.2

Lista de alérgenos mencionados en este capítulo (los nombres científicos están entre paréntesis).

Homólogos de Bet v 1 (PR-10)
Albaricoque (Pru ar 1)
Apio (Api g 1)
Avellana (Cor a 1.04)
Cacahuete (Ara h 8)
Cereza (Pru av 1)
Fresa (Fra a 1)
Guanábano (Art i)
Manzana (Mal d 1)
Pera (Pyr c 1)
Soja (Gly m 4) (proteína SAM22 *[starvation-associated message 22]*)
Zanahoria (Dau c 1)
Proteínas de transferencia de lípidos (LTP)
Albaricoque (Pru ar 3)
Artemisa (Art v 3)
Avellana (Cor a 8)
Cacahuete (Ara h 9)
Cereza (Pru av 3)

Espárrago (Aspa o 1) Fresa (Fra a 3) Lechuga (Lac s 1) Maíz (Zea m 14) Manzana (Mal d 3) Melocotón (Pru p 3) Nuez (Jug r 3) Parietaria (Par j 1 y 2) Tomate (Lyc e 3) Uva (Vit v 1) Profilinas Abedul (Bet v 2) Almendra (Pru du 4) *Ambrosia* spp. (Amb a 8) Apio (Api g 4) Artemisa (Art v 4) Avellana (Cor a 2) Fresa (Fra a 4) Hierba timotea (Phl p 12) Látex (Hev b 8) Manzana (Mal d 4) Melocotón (Pru p 4) Melón (Cuc m 2) Pimiento (Cap a 2) Plátano (Mus xp 1) Soja (Gly m 3) Tomate (Lyc e 1) Zanahoria (Dau c 4)
Fuente: Adaptado de la lista de alérgenos de la Union of Immunological Societies (IUIS). Se puede encontrar la lista completa en www.allergen.org.

Las proteínas de transferencia de lípidos (LTP) pertenecen a la familia PR-14 [30] y se han identificado como alérgenos importantes implicados en la alergia a alimentos de origen vegetal sin alergia al polen asociada; desde entonces se ha usado el término síndrome de LTP para describir a estos pacientes. Las LTP incluyen una familia de polipéptidos que tienen la capacidad de transferir fosfolípidos desde los liposomas a las mitocondrias, y están presentes en todo el reino vegetal [22]. Se trata de proteínas de defensa reguladas al alza por algunas plantas en respuesta a infecciones fúngicas [31]. Identificadas inicialmente como el alérgeno principal del melocotón, así como un alérgeno de la manzana en 1999 [32,33], desde entonces se han descrito

LTP en otros alimentos relacionados, incluidos el albaricoque [34], la ciruela [35] y la cereza [36] (v. tabla 12.2). También se han detectado LTP en varios productos vegetales no relacionados, como el cacahuete, el maíz, el espárrago, la uva, la lechuga, las semillas de girasol, el látex y la artemisa [18,37,38].

Una familia de proteínas de mayor tamaño no relacionada con las PR que está implicada en el SAB son las profilinas (v. tabla 12.2) [22]. Son proteínas pequeñas (12-15 kDa) que se unen a la actina y resultan importantes para la regulación del citoesqueleto. Las profilinas también son sensibles al calor y la digestión gástrica [39]. La primera profilina identificada fue una proteína menor del polen de abedul, Bet v 2 [40]. Los pacientes con alergia al polen y a alimentos vegetales tienen reactividad de IgE a Bet v 2 con alta frecuencia. Los pacientes sensibilizados a Bet v 2 también presentan reactividad al látex y a los pólenes de gramíneas, olivo y artemisa, lo que indica que la reactividad a Bet v 2 podría ser un marcador de sensibilización a múltiples aeroalérgenos [41]. Wensing et al. [42] describieron igualmente que la profilina es responsable de más reactividad cruzada que Bet v 1. Los autores encontraron que las personas sensibilizadas a Bet v 1 y profilina a la vez tenían significativamente más IgE específica de alimentos que las sensibilizadas únicamente a Bet v 1. Sin embargo, esta extensa sensibilización no siempre se correlacionaba con reactividad clínica. Por este motivo, aún no se ha aclarado la relevancia clínica de las profilinas, ya que la sensibilización a estas proteínas rara vez se asocia con síntomas clínicos [43].

En varios pólenes y alimentos se ha identificado un grupo de alérgenos de alto peso molecular (45-60 kDa) [44]. Se trata de estructuras de unión a IgE con gran reactividad cruzada, y han recibido el nombre de determinantes de hidratos de carbono de reactividad cruzada (DHCC) [35]. Son ubicuos en pólenes y alimentos de origen vegetal, y también se han detectado en el veneno de himenópteros [44]. El 30-40% de las personas alérgicas a pólenes presentan IgE contra DHCC, que muestran una gran reactividad cruzada *in vitro* [45] y termoestabilidad [46]. Su actividad inmunitaria fue puesta de manifiesto por Foetisch et al. [47], quienes demostraron que la glucoproteína del tomate, β-fructofuranosidasa, podía inducir la liberación de histamina cuando los basófilos estaban sensibilizados por el suero de pacientes alérgicos al tomate. No obstante, la relevancia de los DHCC en el SAB sigue siendo incierta, ya que no se ha demostrado *in vivo*.

Síndromes de pólenes-alimentos

Síndrome abedul-frutas-verduras-hortalizas

Los alimentos del orden *Rosaceae,* que comprenden manzana, pera, melocotón y almendra, causan síntomas con más frecuencia en los pacientes alérgicos al abedul. Bet v 1, el alérgeno principal del abedul, explica la mayor parte de esta reactividad cruzada [48]. La prevalencia del síndrome abedul-frutas es variable según la localización geográfica. Un estudio estadounidense describió que el 75,9% de los pacientes alérgicos al polen de abedul tenían síntomas clínicos con la manzana [49]. En Europa se han comunicado tasas más bajas: en Dinamarca, el 34% de los pacientes alérgicos al polen de abedul referían síntomas con la manzana [3], y en Italia, esta cifra descendía al 9% [8].

La sensibilización principal en el síndrome abedul-frutas es al polen de abedul, y los síntomas provocados por alimentos son un fenómeno secundario [20]. En 1991 se identificó un homólogo de Bet v 1 en la manzana (Mal d 1) [49]. Hay un alto grado de homología entre Bet v 1 y los alérgenos de alimentos vegetales. Bet v 1 y Mal d 1 comparten el 64,5% de su secuencia [15], y Cor a 1 (avellana) es homóloga en un 72% a Bet v 1 [28]. También se han identificado proteínas relacionadas con Bet v 1 en el cacahuete [29] y la soja [50].

Síndrome apio-abedul-artemisa-especias

Se ha encontrado que el apio tiene reactividad cruzada con el polen de abedul y la artemisa. En áreas con muchos abedules, la alergia al apio se debe a homólogos de Bet v 1. No obstante, hay alergia al apio en zonas sin abedules; en estos casos, los alérgenos del polen de artemisa podrían ser el sensibilizador primario [22]. Wuthrich et al. [51] publicaron que los pacientes con alergia al apio-abedul tenían concentraciones bajas o indetectables de IgE específica frente al apio, cocinado o crudo. Por el contrario, los pacientes con asociación apio-artemisa presentaban IgE positiva contra el apio cocinado y crudo, lo que indica que en estas dos asociaciones participan alérgenos distintos. Del mismo modo, Hoffmann-Sommergruber et al. [52] estudiaron dos grupos de personas alérgicas al apio procedentes de dos zonas distintas, una de Suiza (presencia de abedules) y la otra del sur de Francia (sin abedules). Los autores encontraron que, en Suiza, todos los pacientes tenían pruebas cutáneas positivas al abedul y extracto comercial de apio. Por el contrario, solo el 25% de los pacientes del sur de Francia mostraban pruebas cutáneas positivas al polen de abedul y extracto comercial de apio, pero todos estaban sensibilizados al polen de artemisa. Los ensayos con inmunotransferencia en estos pacientes mostraron IgE contra proteínas de alto peso molecular de 28-69 kDa, y dos tenían IgE reactivas a una proteína de

12-13 kDa, lo que indica que podrían estar implicados DHCC y profilina, en vez de homólogos de Bet v 1.

También se han identificado profilinas y Bet v 1 en varias especias, como anís (Pim a 1 y 2), cilantro (Cor s 1 y 2), comino (Cum c 1 y 2), hinojo (Foe v 1 y 2) y perejil (Pet c 1 y 2) [53]. Ha quedado demostrada la reactividad cruzada entre artemisa y mostaza [54]. Así pues, se ha empleado el término síndrome apio-abedul-artemisa-especias para describir estas reactividades cruzadas.

Asociación *Ambrosia* spp.-melón-plátano

Hasta el 50% de los pacientes alérgicos a *Ambrosia* spp. tienen IgE específica contra al menos un miembro de la familia de las cucurbitáceas (p. ej., sandía, cantalupo, melón chino, calabacín, pepino) [55]. De hecho, esta asociación fue la primera descripción que relacionó la alergia al polen y frutas [2]. La alergia al melón tiene lugar principalmente en asociación con alergia al polen, incluso en lugares sin *Ambrosia* spp. [56].

Se ha identificado profilina en el melón [22] y el plátano [57]. La profilina del melón es muy susceptible a la digestión por la pepsina [58]; por este motivo, la alergia al melón causa habitualmente síntomas limitados a la orofaringe. Sin embargo, un estudio describió que casi el 20% de las personas alérgicas al melón tenían síntomas fuera de la boca [59], y en otro estudio, el 11% presentó anafilaxia [60], lo que es indicativo de que también podrían estar implicados otros alérgenos más estables, como las LTP. También se ha publicado que los pacientes alérgicos al polen con alergia al melón tienen tasas más altas de asma que los alérgicos al polen sin alergia al melón, lo que apunta a un fenotipo de mayor gravedad [59].

Síndrome de proteínas de transferencia de lípidos

En un grupo de pacientes alérgicos a la artemisa en el sur de España que tenían IgE contra LTP de artemisa (Art v 3) y melocotón (Pru p 3), los autores encontraron que la proteína del polen era el alérgeno primario, lo que indica que las LTP pueden servir de alérgenos de clase II [61]. Sin embargo, con más frecuencia, las LTP parecen actuar como sensibilizador primario (alérgeno de clase I), lo que ocurre probablemente en el 15-20% de los pacientes con alergia a frutas y/o verduras y hortalizas que no refieren síntomas de rinitis alérgica y tienen pruebas cutáneas negativas a pólenes [19,62]. Las personas con alergia a alimentos de origen vegetal sin alergia al polen asociada presentan varias características que los distinguen de aquellos con alergia al polen asociada a SAB [16]. Los individuos sin alergia al polen tenían significativamente más reacciones generalizadas (el 82 frente al 45%), anafilaxia incluida (el 73 frente al 18%) y menos síntomas orales (el 64 frente al 91%), comparados con los pacientes alérgicos al polen. Las personas sin alergia al polen tenían más edad cuando aparecieron los síntomas a frutas, verduras y hortalizas (19 años frente a ~ 12). Además, los que carecían de

alergia al polen reaccionaban principalmente a frutas del orden *Rosaceae*, mientras que aquellos con alergia al polen presentaban sensibilizaciones más diversas a distintas familias de frutas y tenían reacciones a un número mayor de alimentos por lo general. Aunque el grupo sin alergia al polen tenía más probabilidad de sufrir reacciones generalizadas, los alérgicos al polen parecían sufrir un riesgo mayor de asma [22].

La alergia a la manzana en España (zona sin abedules) tiende a ser más grave (> 35% de reacciones generalizadas) que la de otros lugares, y el alérgeno principal de estos casos ha sido identificado como Mal d 3, una LTP [63]. Los autores propusieron que la alergia a la manzana en España es el resultado de una reactividad cruzada con proteínas del melocotón en vez de con proteínas del abedul, porque en ese país el melocotón se introduce al principio de la infancia y se consume en grandes cantidades. La alergia al melocotón se desarrolla a una edad más precoz que la alergia a la manzana y, por este motivo, se cree que la sensibilización primaria es a una LTP del melocotón, Pru p 3.

Las reacciones generalizadas que tienen lugar en el síndrome de LTP probablemente se deben a la estabilidad de las LTP ante la acidez y proteólisis del tubo digestivo [63], así como a su resistencia al calor [28,46]. Por ejemplo, los pacientes con alergia al apio han presentado resultados positivos en provocaciones alimentarias con apio cocinado en pruebas doble ciegas controladas con placebo [46]. La resistencia al calor de las LTP también ha sido puesta de manifiesto para la avellana, el maíz y la cereza [28,30,64]. Así pues, los alimentos comercializados sometidos a procesamiento térmico aún pueden causar síntomas en ciertas personas sensibilizadas.

Síndrome látex-frutas

La primera descripción de una reacción alérgica al plátano en un paciente con alergia al látex se publicó en 1991 [65]. Poco después quedó demostrada la reactividad cruzada entre el látex y diversas frutas, y esta recibió el nombre de síndrome látex-frutas [66]. Blanco et al. [66] revelaron una importante reactividad cruzada entre el látex y alérgenos de frutas, y describieron que 13 de 25 pacientes (52%) con alergia al látex tenían IgE específica contra frutas. Estudios similares han reseñado que hasta el 88% de los adultos con alergia al látex presentan IgE específica de alimentos de origen vegetal [67,68]. Aunque hay un alto grado de reactividad cruzada inmunitaria entre el látex y los alérgenos de frutas, la relevancia clínica parece ser mucho menor. Un estudio alemán de 136 pacientes alérgicos al látex mostró que, aunque el 69% tenía IgE específica de frutas, solo el 32% presentaba síntomas clínicos [69]. Del mismo modo, en pacientes alérgicos al melón, el 68% tenía IgE específica de látex detectable, pero solo el 26% era reactivo clínicamente [60].

Se cree que la sensibilización primaria es al látex, por lo general mediante inhalación. En un estudio de niños con dermatitis atópica, todos aquellos que tenían IgE específica de látex también presentaban IgE contra varios

alimentos, con más frecuencia patata, tomate, pimiento dulce y aguacate [70]. Sin embargo, ninguno de los niños con IgE elevada de aguacate, avellana y kiwi se había expuesto jamás a esos alimentos.

Varios alérgenos del látex han sido implicados en el síndrome látex-frutas. Se han identificado quitinasas de clase I (Hev b 11) pertenecientes a la familia de proteínas PR-3 en la avellana, el aguacate y el plátano [71]. La región N-terminal de Hev b 11 está relacionada con la heveína (Hev b 6.02), que es un alérgeno del látex importante con varios epítopos con reactividad cruzada. La inhibición de bajo grado de la unión de IgE a heveína, un alérgeno principal del látex, puede demostrarse con quitinasas de clase I procedentes de varias frutas [72], lo que indica que estos dos alérgenos comparten algunos epítopos de unión a IgE. De hecho, Hev b 11 y heveína comparten un 58% de identidad de secuencia en el dominio de unión a quitina [72]. Otro alérgeno importante del látex, Hev b 2 (β-1,3-glucanasa, familia de proteínas PR-2) también está implicado en el síndrome látex-frutas y ha sido identificado en los pimientos [73]. Además, se ha demostrado reactividad cruzada entre Hev b 8 (profilina), un alérgeno menor del látex, y ciertas frutas [74]. Por tanto, muchos alérgenos del látex podrían contribuir a las alergias alimentarias en personas sensibles al látex.

Aunque algunos individuos con síndrome látex-frutas solo presentan síntomas orales, otros pueden sufrir reacciones generalizadas [75]. Estos síntomas más graves quizás se deban a la estabilidad de algunos alérgenos del látex. La heveína ha demostrado ser estable en el jugo gástrico simulado [23]. Además, aunque la quitinasa de clase I del aguacate se degrada extensamente en el jugo gástrico simulado, los péptidos han mostrado que retienen sus epítopos de unión a IgE y son capaces de inducir resultados positivos en las pruebas cutáneas [76].

Se han observado diferencias entre los pacientes alérgicos al látex (sin alergia a frutas) y aquellos con alergia a látex y frutas. Blanco et al. [71] observaron que las quitinasas de clase I de la avellana y el aguacate inducían respuestas positivas en la prueba intraepidérmica (PIE) en más del 60% de los pacientes con alergia al látex y frutas, pero no producían pruebas positivas en controles que solo tenían alergia al látex y no a frutas. Además, el suero de personas alérgicas al látex y no alérgicas a frutas tampoco detecta quitinasas de clase I en extractos de varias frutas [71]. Asimismo, se han identificado asociaciones de HLA diferentes en personas con síndrome látex-frutas y aquellos con alergia al látex exclusivamente, lo que apunta a una base genética del síndrome látex-frutas [77].

Diagnóstico

La anamnesis sigue siendo el elemento más importante en el diagnóstico de cualquier alergia alimentaria. Como sabemos que algunos alimentos de origen vegetal, el cacahuete y la avellana, por ejemplo, causan alergia alimentaria de clase I y II, la documentación del inicio y tipo de los síntomas puede dirigir la caracterización y el tratamiento correctos de la alergia.

Las PIE y las concentraciones séricas de IgE específicas (IgEs) son las principales herramientas diagnósticas en la alergia alimentaria. Sin embargo, estas pruebas no son muy fiables para diagnosticar SAB. Los resultados pueden variar según el alimento puesto a prueba, porque es posible que exista reactividad cruzada importante entre alérgenos que tienen epítopos comunes. Además, las PIE e IgEs predicen mal la reactividad clínica. Las PIE dependen de extractos comerciales que quizás no contengan todos los alérgenos relevantes. Algunos alérgenos de alimentos vegetales son termolábiles [28,29] y pierden potencia y sensibilidad durante el procesamiento de los extractos. Además, las proteasas de las propias frutas afectan a la potencia. Por ejemplo, la proteasa bromelaína de la piña destruye la profilina de la piña en extractos preparados sin inhibidor de la proteasa [74]. En algunas frutas exóticas, ha habido problemas por la escasa cantidad de proteína disponible para los extractos [74].

Las PIE con frutas, verduras y hortalizas frescas se correlacionan habitualmente mejor con la reactividad clínica que los extractos comerciales, pero este tipo de pruebas no está estandarizado [78,79]. Un estudio de Anhoej et al. [80] mostró que el valor predictivo negativo de las PIE con avellana, manzana y melón frescos era superior al 90%. El valor predictivo positivo resultó más variable, del 50-85%. La sensibilidad fue elevada para los tres (89-97%) y las especificidades fueron superiores al 70%. La congelación no altera las propiedades antigénicas de las frutas frescas; por tanto, las PIE con frutas congeladas son una alternativa aceptable cuando no se dispone de frutas frescas [81]. Hay que destacar que la maduración del alimento vegetal afecta a la sensibilidad de la PIE, ya que se ha demostrado que la capacidad alérgena aumenta en paralelo a la maduración en plátanos [82] y melocotones [83]. Las diferencias en las condiciones de almacenaje y distintas variedades cultivadas pueden producir también variaciones en la capacidad alérgena [84-86]. Las manzanas almacenadas en frío durante un tiempo prolongado bajo condiciones atmosféricas controladas son menos alérgenas que las manzanas almacenadas a 2 °C en aire normal, y las manzanas Golden Delicious son, por lo general, más alérgenas que las Santana [84].

Un estudio que comparaba PIE con alimentos frescos e IgEs (ImmunoCAP) en pacientes con SAB al melón demostró valores predictivos positivos comparables (el 42% para PIE y el 44% para IgEs) [87]. El valor predictivo negativo resultó ligeramente mayor para las PIE con alimentos frescos (el 77% en PIE frente al 70% en IgEs).

Aunque los resultados de IgEs y PIE indican sensibilización alérgica, los resultados positivos no siempre se correlacionan con reactividad clínica. Por tanto, la provocación alimentaria doble ciega controlada con placebo sigue siendo la prueba de referencia en el diagnóstico de alergia alimentaria. Sin embargo, en lo que respecta al SAB, no hay protocolos estandarizados para las provocaciones con alimentos y sigue habiendo problemas relacionados con el enmascaramiento adecuado de los productos frescos.

Tratamiento

Actualmente no hay directrices de consenso sobre el tratamiento del SAB. Una encuesta de alergólogos reveló enormes variaciones en las estrategias terapéuticas utilizadas [88]. Los autores plantearon que esto podía deberse en parte a la imprecisa definición del SAB y a la ausencia de pruebas diagnósticas precisas y estandarizadas. Las recomendaciones abarcan desde evitar solo las frutas, hortalizas y verduras causantes de síntomas hasta eliminar toda la familia botánica. La alergia a un alimento, sin embargo, no indica necesariamente alergia a todos los miembros de la familia. Por ejemplo, el 63% de las personas alérgicas al melocotón reaccionan a más de una fruta de *Prunoideae* [89], y el 46% tiene reactividad cruzada con otras frutas de *Rosaceae* [90]. Un estudio en 65 adultos de Madrid con SAB reveló que solo el 8% de las pruebas *in vivo* e *in vitro* positivas para alimentos con reactividad cruzada producían provocaciones alimentarias positivas [91]. Esto respalda la recomendación de no eliminar familias completas de alimentos con reactividad cruzada, lo que sería innecesariamente restrictivo. No obstante, los autores señalaron que en esta serie de pacientes había 18 alérgenos adicionales clínicamente relevantes, previamente desconocidos para los pacientes, que fueron detectados en otras pruebas y provocaciones alimentarias. Por tanto, plantearon la realización de provocaciones alimentarias orales con alimentos relacionados que los pacientes no hubieran tomado después de la última reacción alérgica.

Como mencionamos previamente, la capacidad alérgena puede ser distinta según la variedad de fruta (tabla 12.3) [84]. Así pues, algunas personas toleran variedades menos alérgenas. Además, esta información resultaría útil a la hora de cultivar nuevas variedades menos alérgenas. Algunas personas refieren síntomas solo cuando ingieren ciertas partes de la fruta, lo que es indicativo de que la distribución de alérgenos no es uniforme. De hecho, Mal d 1 (homólogo de Bet v 1) está presente en la piel y pulpa de las manzanas, mientras que Mal d 3 (LTP) es más abundante en la piel.

Tabla 12.3

Capacidad alérgena de distintas variedades de manzana.

Golden Delicious	Altamente alérgena
Jonagold, Gala	Moderadamente alérgenas
Elstar, Fuji, Granny Smith, Santana, Elize, Braeburn	Escasamente alérgenas

Clasificación a partir de nueve pacientes de los Países Bajos (norte de Europa) basada en PIE con manzana fresca y provocaciones alimentarias orales doble ciegas, controladas con placebo [84].

En personas con SAB debido a proteínas termolábiles, cocinar las frutas, verduras y hortalizas puede desnaturalizar las proteínas relevantes y permitir su consumo sin síntomas. Indicios anecdóticos apuntan a que calentar brevemente las manzanas (p. ej., en el microondas) podría ser suficiente para

desnaturalizar los alérgenos Mal d 1 sin alterar la integridad de la fruta; sin embargo, esto no se ha confirmado en estudios controlados.

Es importante mencionar que las reacciones generalizadas son posibles en el SAB. De hecho, ~ 2% de los pacientes sufre anafilaxia [21]. Los factores de riesgo de reacciones generalizadas son antecedentes de reacciones generalizadas al alimento, reacción a preparados cocinados del alimento [30,46], PIE positiva al extracto alimentario [92], ausencia de sensibilización al polen [16] y sensibilización a LTP [32] (tabla 12.4). Por tanto, hay que prescribir adrenalina autoinyectable e instruir acerca del tratamiento de las reacciones graves.

Tabla 12.4

Factores de riesgo de síntomas graves en el síndrome de alergia bucal.

- Antecedentes de reacción generalizada al alimento
- Reacción a formas cocinadas del alimento [30,46]
- Prueba cutánea positiva al extracto del alimento [92]
- Ausencia de sensibilización al polen [16]
- Sensibilización a LTP [32]

Además, debe tenerse en cuenta la presencia de otros trastornos atópicos y el uso concomitante de medicamentos. El consumo crónico de antihistamínicos puede enmascarar síntomas de SAB leves y llevar a un mayor consumo de los alimentos desencadenantes, que quizás aumente el riesgo de síntomas generalizados. Esto resulta especialmente problemático en pacientes que ya están tomando fármacos antialérgicos por sus síntomas de rinitis alérgica [93].

Direcciones futuras

Los avances en el conocimiento de los alérgenos relevantes en el SAB han llevado al desarrollo de mejores herramientas diagnósticas, así como a la exploración de posibles estrategias terapéuticas.

Diagnóstico por componentes

Las herramientas diagnósticas mejoradas facilitan el diagnóstico y tratamiento del SAB, porque a menudo resulta difícil distinguir entre alergia de clase I y alergia de clase II, ya que un solo alimento puede desencadenar ambos tipos de reacciones. El cacahuete y la avellana son dos ejemplos. En el caso del cacahuete, los alérgenos principales implicados en la alergia al cacahuete de clase I son Ara h 1, 2 y 3, mientras que el alérgeno primario responsable de la alergia asociada al polen es Ara h 8 (homólogo de Bet v 1) [94]. Se ha demostrado que la determinación de IgE específicas de estas proteínas concretas facilita la caracterización de la alergia al cacahuete. Nicolaou et al. detectaron diferencias significativas en el patrón de reconocimiento a estas proteínas distintas del cacahuete utilizando un análisis de micromatrices en niños alérgicos y tolerantes al cacahuete. Los resultados indicaban que la respuesta de IgE a Ara h 2 era un factor predictivo importante de alergia clínica [95]. Además, Vereda et al. [94] describieron variaciones geográficas en estos tipos diferentes de alergia al cacahuete. Si se comparan las características clínicas e inmunitarias de pacientes alérgicos al cacahuete de EE. UU., España y Suecia, los estadounidenses tenían con más frecuencia IgE contra los alérgenos principales del cacahuete (Ara h 1-3), mientras que los españoles estaban más sensibilizados a LTP (Ara h 9) y los pacientes suecos presentaron la mayor tasa de sensibilización al homólogo de Bet v 1 (Ara h 8). Estas variaciones inmunitarias se asociaban con distintas características clínicas de la alergia al cacahuete. En la avellana, del mismo modo, Cor a 8 (LTP) y Cor a 9 (globulina 11S) están implicadas en el tipo de alergia más grave, y Cor a 9 comparte homología estructural con otros frutos secos alérgenos [96]. Por el contrario, la alergia a la avellana relacionada con el polen se debe a Cor a 1 (homólogo de Bet v 1). Con un mayor conocimiento de los alérgenos responsables y la capacidad de identificar estos alérgenos relevantes mediante el diagnóstico por componentes, es posible que mejore nuestra capacidad de estandarizar el diagnóstico de SAB, valorar el riesgo de reacciones graves e instaurar un tratamiento más informado para los pacientes.

Inmunoterapia

Como la inmunoterapia es un tratamiento eficaz de la rinitis alérgica y el SAB se debe a reactividad cruzada con pólenes, la inmunoterapia de polen

parecería un tratamiento lógico para el SAB. Varios estudios han examinado la eficacia de la inmunoterapia de polen con resultados variables. Un estudio de inmunoterapia de abedul para la alergia a la manzana en los adultos encontró una reducción de los síntomas orales en el 79% y menor tamaño de las pruebas cutáneas en el 86%, pero se observó un incremento de la IgE específica de manzana en el 43% [97]. Este estudio estaba limitado por la ausencia de resultados objetivos y controles con placebo. Otro estudio sobre inmunoterapia subcutánea (ITSC) de abedul observó una disminución de los síntomas (según provocaciones alimentarias doble ciegas controladas con placebo) y de las PIE en el grupo tratado, pero no había grupo sometido a ITSC con placebo para comparar [98]. La comparación se estableció, en cambio, con un grupo que usaba medicamentos como tratamiento sintomático. Investigadores españoles examinaron el efecto de la ITSC sobre la alergia a alimentos vegetales (avellana, nuez, lechuga, melocotón y cereza) asociada a polen del plátano de sombra [99]. En este estudio abierto, 16 pacientes recibieron ITSC de polen del plátano de sombra durante 1 año, y se realizaron provocaciones alimentarias antes y después de la ITSC. El tratamiento con ITSC produjo mejorías significativas en el 55%, acompañadas de un descenso en la IgEs y un aumento de la IgG4 específica de alimentos.

Por el contrario, un estudio con niños de Suecia no logró encontrar efectos beneficiosos de la ITSC de abedul ni la inmunoterapia oral para los síntomas de alergia alimentaria [100]. Un estudio de inmunoterapia sublingual de polen de abedul descubrió que, aunque se observaron mejoras significativas en los índices de provocación nasal en algunos pacientes, el SAB inducido por manzana no disminuyó significativamente [101]. Un estudio más reciente que comparó ITSC e inmunoterapia sublingual (ITSL) para la alergia a la manzana relacionada con abedul también observó efectos mínimos con la ITSL [102].

La inmunoterapia con alérgenos recombinantes es otra estrategia explorada. En un estudio, 44 pacientes recibieron un tratamiento preestacional de ITSC usando una mezcla de fragmentos de Bet v 1, un trímero de Bet v 1 hipoalérgeno, o solo hidróxido de aluminio (placebo) [103]. Se apreció mejoría de los síntomas en el 28% de las personas con tratamiento activo, comparado con solo el 5% de los que recibieron placebo.

También se ha evaluado la inmunoterapia con alérgenos alimentarios específicos. En un estudio que empleó inmunoterapia oral de manzana, el 63% de las personas con tratamiento activo fueron capaces de tolerar como mínimo 128 g de manzana tras 8 meses de tratamiento, comparado con ninguno de los 13 controles [104]. Este efecto se debió a una desensibilización a corto plazo más que a la inducción de tolerancia oral, ya que se produjo una recidiva de la alergia en dos personas una vez interrumpido el consumo de manzanas.

Aunque la inmunoterapia está generando un gran interés en el tratamiento de la alergia oral, los resultados hasta la fecha son inconstantes para el SAB, probablemente debido a variaciones en los diseños de los estudios respecto a

alérgenos, dosis y duración del tratamiento. Además, las dificultades en las evaluaciones objetivas de mejorías sintomáticas del SAB, así como las diferencias estacionales y geográficas en la gravedad y presencia de síntomas, complican las comparaciones entre estudios. Por todos estos motivos, la inmunoterapia sigue siendo una estrategia terapéutica no demostrada en el SAB.

Reactividad cruzada de linfocitos T

Se ha demostrado que las proteínas PR-10 tienen reactividad cruzada en los linfocitos T [24,25]. Reekers et al. [105] describieron que algunos pacientes con hipersensibilidad al polen de abedul y dermatitis atópica presentaron empeoramientos de los síntomas cutáneos tras la provocación alimentaria oral con alimentos relacionados con el polen de abedul. Los autores también encontraron respuestas de linfocitos T específicos de polen de abedul en las lesiones cutáneas de estos pacientes. El extremo carboxiterminal de Bet v 1 [142-156] ha sido identificado como epítopo inmunodominante de linfocitos T en muchos pacientes con síndrome abedul-frutas-verduras-hortalizas [106]. Los clones de linfocitos T específicos de Bet v 1 (142-156) presentaron reactividad cruzada con alérgenos de frutas de *Rosaceae* en la manzana y la cereza, pero hubo menos reactividad cruzada con el apio y la zanahoria, hortalizas de la familia *Apiaceae.* Curiosamente, los alérgenos del apio y la zanahoria fueron activadores más potentes de los clones de linfocitos T que los alérgenos de la manzana y el melocotón.

Un estudio reciente demostró que en pacientes con alergia al polen de abedul y dermatitis atópica es posible observar un empeoramiento de las lesiones cutáneas sin síntomas orales al consumir frutas, verduras y hortalizas cocinadas (p. ej., manzana, zanahoria y apio) [107]. Estos autores indican que el consumo de frutas, verduras y hortalizas relacionadas con el abedul fuera de la estación de este polen puede provocar una activación de linfocitos T específicos del polen (IL-4 alta y, por tanto, IgE elevada) y el mantenimiento de la reacción inmunitaria alérgica de forma continua. Esto suscita la cuestión de si los pacientes deberían seguir consumiendo el alimento vegetal relacionado fuera de la estación del polen a pesar de la ausencia de síntomas inmediatos.

Conclusiones

El SAB es una entidad en expansión continua a medida que se identifican y caracterizan más alérgenos y reactividades cruzadas, lo que dificulta su diagnóstico y tratamiento. El denominador común de estos síndromes de reactividad cruzada es la presencia de alergia a alimentos de origen vegetal, que a menudo puede atribuirse a proteínas vegetales homólogas. Con un mejor conocimiento de los alérgenos relevantes, quizás sea posible contar con herramientas diagnósticas perfeccionadas y tratamientos eficaces.

Bibliografía

1. Tuft L, Blumstein GI. Studies in food allergy. II. Sensitization in fresh fruits: clinical and experimental observations. *J Allergy*. 1942;13:574–581.
2. Anderson Jr LB, Dreyfuss EM, Logan J, et al. Melon and banana sensitivity coincident with ragweed pollinosis. *J Allergy*. 1970;45:310–319.
3. Hannuksela M, Lahti A. Immediate reactions to fruits and vegetables. *Contact Dermatitis*. 1977;3:79–84.
4. Wuthrich B, Hofer T. Food allergy: the celery-mugwort-spice syndrome. Association with mango allergy? *Dtsch Med Wochenschr*. 1984;109:981–986.
5. Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C, et al. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy*. 1987;17:33–42.
6. Castillo R, Delgado J, Quiralte J, et al. Food hypersensitivity among adult patients: epidemiological and clinical aspects. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1996;24:93–97.
7. Mattila L, Kilpelainen M, Terho EO, et al. Food hypersensitivity among Finnish university students: association with atopic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:600–606.
8. Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, et al. The clinical relevance of sensitization to pollen-related fruits and vegetables in unselected pollen-sensitized adults. *Allergy*. 2005;60:218–225.
9. Bircher AJ, Van Melle G, Haller E, et al. IgE to food allergens are highly prevalent in patients allergic to pollens, with and without symptoms of food allergy. *Clin Exp Allergy*. 1994;24:367–374.
10. Eriksson NE, Formgren H, Svenonius E. Food hypersensitivity in patients with pollen allergy. *Allergy*. 1982;37:437–443.
11. Geroldinger-Simic M, Zelniker T, Aberer W, et al. Birch pollen-related food allergy: clinical aspects and the role of allergen-specific IgE and IgG4 antibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:616–622.
12. Ricci G, Righetti F, Menna G, et al. Relationship between bet v 1 and bet v 2 specific IgE and food allergy in children with grass pollen respiratory allergy. *Mol Immunol*. 2005;42:1251–1257.
13. Ghunaim N, Gronlund H, Kronqvist M, et al. Antibody profiles and self-reported symptoms to pollen-related food allergens in grass pollen-allergic patients from northern Europe. *Allergy*. 2005;60:185–191.
14. Cuesta-Herranz J, Lazaro M, Martinez A, et al. Pollen allergy in peach-allergic patients: sensitization and cross-reactivity to taxonomically unrelated pollens. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:688–694.
15. Pastorello EA, Ortolani C. Oral allergy syndrome. In: Metcalfe DD,

Sampson HA, Simon RA, eds. *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*. 3rd edn Massachusetts: Blackwell Publishing; 2003:169–182.
16. Fernandez-Rivas M, van Ree R, Cuevas M. Allergy to Rosaceae fruits without related pollinosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:728–733.
17. Bublin M, Mari A, Ebner C, et al. IgE sensitization profiles toward green and gold kiwifruits differ among patients allergic to kiwifruit from 3 European countries. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1169–1175.
18. van Ree R. Clinical importance of cross-reactivity in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4:235–240.
19. Ortolani C, Ispano M, Pastorello E, et al. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy*. 1988;61:47–52.
20. Valenta R, Kraft D. Type 1 allergic reactions to plant-derived food: a consequence of primary sensitization to pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97:893–895.
21. Ortolani C, Pastorello EA, Farioli L, et al. IgE-mediated allergy from vegetable allergens. *Ann Allergy*. 1993;71(5):470–476.
22. Egger M, Mutschlechner S, Wopfner N, et al. Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *Allergy*. 2006;61:461–476.
23. Yagami T, Haishima Y, Nakamura A, et al. Digestibility of allergens extracted from natural rubber latex and vegetable foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:752–762.
24. Bohle B, Radakovics A, Jahn-Schmid B, et al. Bet v 1, the major birch pollen allergen, initiates sensitization to api g 1, the major allergen in celery: evidence at the T cell level. *Eur J Immunol*. 2003;33:3303–3310.
25. Fritsch R, Bohle B, Vollmann U, et al. Bet v 1, the major birch pollen allergen, and mal d 1, the major apple allergen, cross-react at the level of allergen-specific T helper cells. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:679–686.
26. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:27–36.
27. Hoffmann-Sommergruber K. Plant allergens and pathogenesis-related proteins. What do they have in common? *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;122:155–166.
28. Pastorello EA, Vieths S, Pravettoni V, et al. Identification of hazelnut major allergens in sensitive patients with positive double-blind, placebo-controlled food challenge results. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:563–570.
29. Mittag D, Akkerdaas J, Ballmer-Weber BK, et al. Ara h 8, a bet v 1-homologous allergen from peanut, is a major allergen in patients with combined birch pollen and peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1410–1417.
30. Pastorello EA, Pompei C, Pravettoni V, et al. Lipid-transfer protein is

the major maize allergen maintaining IgE-binding activity after cooking at 100 degrees C, as demonstrated in anaphylactic patients and patients with positive double-blind, placebo-controlled food challenge results. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:775–783.
31. Molina A, Segura A, Garcia-Olmedo F. Lipid transfer proteins (nsLTPs) from barley and maize leaves are potent inhibitors of bacterial and fungal plant pathogens. *FEBS Lett*. 1993;316:119–122.
32. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, et al. The major allergen of peach (Prunus persica) is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:520–526.
33. Sanchez-Monge R, Lombardero M, Garcia-Selles FJ, et al. Lipid-transfer proteins are relevant allergens in fruit allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:514–519.
34. Pastorello EA, D'Ambrosio FP, Pravettoni V, et al. Evidence for a lipid transfer protein as the major allergen of apricot. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:371–377.
35. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, et al. Characterization of the major allergen of plum as a lipid transfer protein. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2001;756:95–103.
36. Scheurer S, Pastorello EA, Wangorsch A, et al. Recombinant allergens Pru av 1 and Pru av 4 and a newly identified lipid transfer protein in the in vitro diagnosis of cherry allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:724–731.
37. Krause S, Reese G, Randow S, et al. Lipid transfer protein (Ara h 9) as a new peanut allergen relevant for a Mediterranean allergic population. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:771–778.
38. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, et al. The maize major allergen, which is responsible for food-induced allergic reactions, is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:744–751.
39. Breiteneder H, Radauer C. A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:821–830.
40. Valenta R, Duchene M, Pettenburger K, et al. Identification of profilin as a novel pollen allergen; IgE autoreactivity in sensitized individuals. *Science*. 1991;253:557–560.
41. Diez-Gomez ML, Quirce S, Cuevas M, et al. Fruit-pollen-latex cross-reactivity: implication of profilin (bet v 2). *Allergy*. 1999;54:951–961.
42. Wensing M, Akkerdaas JH, van Leeuwen WA, et al. IgE to bet v 1 and profilin: cross-reactivity patterns and clinical relevance. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:435–442.
43. Pauli G, Oster JP, Deviller P, et al. Skin testing with recombinant allergens rBet v 1 and birch profilin, rBet v 2: diagnostic value for birch pollen and associated allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97:1100–1109.
44. Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, et al. Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein

profilin: mimickers of allergy. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:137–144.
45. Mari A. Multiple pollen sensitization: a molecular approach to the diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001;125:57–65.
46. Ballmer-Weber BK, Hoffmann A, Wuthrich B, et al. Influence of food processing on the allergenicity of celery: DBPCFC with celery spice and cooked celery in patients with celery allergy. *Allergy*. 2002;57:228–235.
47. Foetisch K, Westphal S, Lauer I, et al. Biological activity of IgE specific for cross-reactive carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:889–896.
48. Breiteneder H, Pettenburger K, Bito A, et al. The gene coding for the major birch pollen allergen Betv1, is highly homologous to a pea disease resistance response gene. *EMBO J*. 1989;8:1935–1938.
49. Ebner C, Birkner T, Valenta R, et al. Common epitopes of birch pollen and apples—studies by western and northern blot. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88:588–594.
50. Mittag D, Vieths S, Vogel L, et al. Soybean allergy in patients allergic to birch pollen: clinical investigation and molecular characterization of allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:148–154.
51. Wuthrich B, Stager J, Johansson SG. Celery allergy associated with birch and mugwort pollinosis. *Allergy*. 1990;45:566–571.
52. Hoffmann-Sommergruber K, Demoly P, Crameri R, et al. IgE reactivity to api g 1, a major celery allergen, in a central European population is based on primary sensitization by Bet v 1. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:478–484.
53. Scholl I, Jensen-Jarolim E. Allergenic potency of spices: hot, medium hot, or very hot. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;135:247–261.
54. Figueroa J, Blanco C, Dumpierrez AG, et al. Mustard allergy confirmed by double-blind placebo-controlled food challenges: clinical features and cross-reactivity with mugwort pollen and plant-derived foods. *Allergy*. 2005;60:48–55.
55. Enberg RN, Leickly FE, McCullough J, et al. Watermelon and ragweed share allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;79:867–875.
56. Cuesta-Herranz J, Lazaro M, Figueredo E, et al. Allergy to plant-derived fresh foods in a birch- and ragweed-free area. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:1411–1416.
57. Grob M, Reindl J, Vieths S, et al. Heterogeneity of banana allergy: characterization of allergens in banana-allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89:513–516.
58. Rodriguez-Perez R, Crespo JF, Rodriguez J, et al. Profilin is a relevant melon allergen susceptible to pepsin digestion in patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:634–639.
59. Figueredo E, Cuesta-Herranz J, De-Miguel J, et al. Clinical characteristics of melon (Cucumis melo) allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91:303–308.

60. Rodriguez J, Crespo JF, Burks W, et al. Randomized, double-blind, crossover challenge study in 53 subjects reporting adverse reactions to melon (Cucumis melo). *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:968–972.
61. Lombardero M, Garcia-Selles FJ, Polo F, et al. Prevalence of sensitization to artemisia allergens art v 1, art v 3 and art v 60 kDa. Cross-reactivity among art v 3 and other relevant lipid-transfer protein allergens. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1415–1421.
62. Hernandez J, Garcia Selles FJ, Pagan JA, et al. Immediate hypersensitivity to fruits and vegetables and pollenosis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1985;13:197–211.
63. Fernandez-Rivas M, Bolhaar S, Gonzalez-Mancebo E, et al. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:481–488.
64. Scheurer S, Lauer I, Foetisch K, et al. Strong allergenicity of pru av 3, the lipid transfer protein from cherry, is related to high stability against thermal processing and digestion. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:900–907.
65. M'Raihi L, Charpin D, Pons A, et al. Cross-reactivity between latex and banana. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;87:129–130.
66. Blanco C, Carrillo T, Castillo R, et al. Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. *Ann Allergy*. 1994;73:309–314.
67. Beezhold DH, Sussman GL, Liss GM, et al. Latex allergy can induce clinical reactions to specific foods. *Clin Exp Allergy*. 1996;26:416–422.
68. Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, et al. The prevalence and diagnostic value of specific IgE antibodies to inhalant, animal and plant food, and ficus allergens in patients with natural rubber latex allergy. *Acta Clin Belg*. 2003;58:183–189.
69. Brehler R, Theissen U, Mohr C, et al. Latex-fruit syndrome": frequency of cross-reacting IgE antibodies. *Allergy*. 1997;52:404–410.
70. Tucke J, Posch A, Baur X, et al. Latex type I sensitization and allergy in children with atopic dermatitis. *Evaluation of cross-reactivity to some foods. Pediatr Allergy Immunol*. 1999;10:160–167.
71. Blanco C, Diaz-Perales A, Collada C, et al. Class I chitinases as potential panallergens involved in the latex-fruit syndrome. *J Allergy Clin Immuno1*. 1999;103:507–513.
72. Wagner S, Breiteneder H. The latex-fruit syndrome. *Biochem Soc Trans*. 2002;30:935–940.
73. Wagner S, Radauer C, Hafner C, et al. Characterization of cross-reactive bell pepper allergens involved in the latex-fruit syndrome. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1739–1746.
74. Reindl J, Rihs HP, Scheurer S, et al. IgE reactivity to profilin in pollen-sensitized subjects with adverse reactions to banana and pineapple. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;128:105–114.
75. Yagami T. Allergies to cross-reactive plant proteins. Latex-fruit

syndrome is comparable with pollen-food allergy syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;128:271–279.
76. Diaz-Perales A, Blanco C, Sanchez-Monge R, et al. Analysis of avocado allergen (Prs a 1) IgE-binding peptides generated by simulated gastric fluid digestion. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:1002–1007.
77. Blanco C, Sanchez-Garcia F, Torres-Galvan MJ, et al. Genetic basis of the latex-fruit syndrome: association with HLA class II alleles in a Spanish population. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1070–1076.
78. Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, et al. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83:683–690.
79. Osterballe M, Scheller R, Stahl Skov P, et al. Diagnostic value of scratch-chamber test, skin prick test, histamine release and specific IgE in birch-allergic patients with oral allergy syndrome to apple. *Allergy*. 2003;58:950–953.
80. Anhoej C, Backer V, Nolte H. Diagnostic evaluation of grass- and birch-allergic patients with oral allergy syndrome. *Allergy*. 2001;56:548–552.
81. Begin P, Des Roches A, Nguyen M, et al. Freezing does not alter antigenic properties of fresh fruits for skin testing in patients with birch tree pollen-induced oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1624–1626.
82. Clendennen SK, May GD. Differential gene expression in ripening banana fruit. *Plant Physiol*. 1997;115:463–469.
83. Brenna OV, Pastorello EA, Farioli L, et al. Presence of allergenic proteins in different peach (Prunus persica) cultivars and dependence of their content on fruit ripening. *J Agric Food Chem*. 2004;52:7997–8000.
84. Bolhaar ST, van de Weg WE, van Ree R, et al. In vivo assessment with prick-to-prick testing and double-blind, placebo-controlled food challenge of allergenicity of apple cultivars. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1080–1086.
85. Carnes J, Ferrer A, Fernandez-Caldas E. Allergenicity of 10 different apple varieties. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:564–570.
86. Vlieg-Boerstra BJ, van de Weg WE, van der Heide S, et al. Identification of low allergenic apple cultivars using skin prick tests and oral food challenges. *Allergy*. 2010;66:491–498.
87. Rodriguez J, Crespo JF, Burks W, et al. Randomized, double-blind, crossover challenge study in 53 subjects reporting adverse reactions to melon (Cucumis melo). *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:968–972.
88. Ma S, Sicherer SH, Nowak-Wegrzyn A. A survey on the management of pollen-food allergy syndrome in allergy practices. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:784–788.

89. Pastorello EA, Ortolani C, Farioli L, et al. Allergenic cross-reactivity among peach, apricot, plum, and cherry in patients with oral allergy syndrome: an in vivo and in vitro study. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94:699–707.
90. Rodriguez J, Crespo JF, Lopez-Rubio A, et al. Clinical cross-reactivity among foods of the Rosaceae family. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:183–189.
91. Crespo JF, Rodriguez J, James JM, et al. Reactivity to potential cross-reactive foods in fruit-allergic patients: implications for prescribing food avoidance. *Allergy*. 2002;57:946–949.
92. Asero R. Detection and clinical characterization of patients with oral allergy syndrome caused by stable allergens in Rosaceae and nuts. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83:377–383.
93. Mari A, Ballmer-Weber BK, Vieths S. The oral allergy syndrome: improved diagnostic and treatment methods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:267–273.
94. Vereda A, van Hage M, Ahlstedt S, et al. Peanut allergy: clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:603–607.
95. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:191–197.
96. Flinterman AE, Akkerdaas JH, Knulst AC, et al. Hazelnut allergy: from pollen-associated mild allergy to severe anaphylactic reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8:261–265.
97. Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy*. 1998;28:1368–1373.
98. Bolhaar ST, Tiemessen MM, Zuidmeer L, et al. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:761–769.
99. Alonso R, Enrique E, Pineda F, et al. An observational study on outgrowing food allergy during non-birch pollen-specific, subcutaneous immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;143:185–189.
100. Moller C. Effect of pollen immunotherapy on food hypersensitivity in children with birch pollinosis. *Ann Allergy*. 1989;62:343–345.
101. Kinaciyan T, Jahn-Schmid B, Radakovics A, et al. Successful sublingual immunotherapy with birch pollen has limited effects on concomitant food allergy to apple and the immune response to the Bet v 1 homolog Mal d 1. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:937–943.
102. Mauro M, Russello M, Incorvaia C, et al. Birch-apple syndrome treated with birch pollen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*.

2011;156:416–422.
103. Niederberger V, Reisinger J, Valent P, et al. Vaccination with genetically modified birch pollen allergens: immune and clinical effects on oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1013–1016.
104. Kopac P, Rudin M, Gentinetta T, et al. Continuous apple consumption induces oral tolerance in birch-pollen-associated apple allergy. *Allergy*. 2012;67:280–285.
105. Reekers R, Busche M, Wittmann M, et al. Birch pollen-related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:466–472.
106. Jahn-Schmid B, Radakovics A, Luttkopf D, et al. Bet v 1142-156 is the dominant T-cell epitope of the major birch pollen allergen and important for cross-reactivity with bet v 1-related food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:213–219.
107. Bohle B, Zwolfer B, Heratizadeh A, et al. Cooking birch pollen-related food: divergent consequences for IgE- and T cell-mediated reactivity in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:242–249.

13

Vías respiratorias e hipersensibilidad alimentaria

Graham Roberts *Department of Paediatric Allergy and Respiratory Medicine, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, UK*

Conceptos clave

- La hipersensibilidad alimentaria al principio de la vida es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de asma más adelante.
- La hipersensibilidad alimentaria y el asma suelen coexistir.
- La exposición crónica a los aerosoles puede conducir al desarrollo de asma, como en el asma del panadero.
- El asma coexistente se asocia a anafilaxia.
- La hipersensibilidad alimentaria coexistente aumenta el riesgo de empeoramiento potencialmente mortal del asma.

Introducción

En la última década se ha valorado mucho más la asociación entre la hipersensibilidad alimentaria y los problemas de las vías respiratorias [1,2]. La hipersensibilidad alimentaria y el asma son enfermedades alérgicas, por lo que coexisten con frecuencia. Los síntomas y los signos de las vías respiratorias a menudo son parte de las reacciones de hipersensibilidad alimentaria, y ahora se reconoce que los alimentos, en particular en forma de aerosol, pueden empeorar el asma. Además, la presencia de asma se asocia a un aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad por hipersensibilidad alimentaria, y también hay datos que indican que la presencia de hipersensibilidad alimentaria aumenta las posibilidades de agravamiento potencialmente mortal del asma. Por último, la hipersensibilidad alimentaria al principio de la vida es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de asma más adelante, aunque no está claro si existe una relación causal o si están asociadas, porque comparten predisposiciones genéticas y ambientales. Las directrices para el asma disponibles actualmente dicen muy poco acerca de la alergia alimentaria [3-6]. Es importante que los médicos sean conscientes de la relación que existe entre la hipersensibilidad alimentaria y los problemas de las vías respiratorias, y esto es en lo que se centra este capítulo.

Epidemiología

Asma

El asma se define como la obstrucción reversible de las vías respiratorias debida a su inflamación y a la hiperreactividad bronquial [6]. Los síntomas de sibilancias, opresión en el pecho y disnea son provocados por desencadenantes estereotipados, como el ejercicio, el aire frío y los alérgenos o irritantes específicos. Por lo general, los síntomas se invierten unos minutos después de utilizar un broncodilatador. Aunque la prevalencia del asma está aumentando, se ha mantenido relativamente estable durante la última década, y afecta a alrededor de una de cada siete personas en los países desarrollados [7]. La mayoría de los niños, los adolescentes y los adultos tienen un asma de leve a moderada, que puede controlarse fácilmente con un tratamiento adecuado, pero una minoría tiene un asma problemática, que causa más morbilidad y mortalidad [8]. Cada vez más se reconoce que el asma tiene más de un fenotipo. Los niños en período preescolar tienden a tener un fenotipo que se asocia a empeoramiento provocado por virus; no suelen ser atópicos y, en estas circunstancias, suelen superar los síntomas cuando empiezan a ir al colegio. Los niños atópicos con asma tienden a desarrollar síntomas mucho más persistentes al principio de su vida. Hay más fenotipos relacionados con los adultos, en particular uno asociado a la obesidad. Aunque la bibliografía no es clara, parece que la alergia alimentaria se asocia a la aparición temprana de asma atópica.

Hipersensibilidad alimentaria

Se cree que la prevalencia de la hipersensibilidad alimentaria ha aumentado en las últimas dos décadas [9], y ahora afecta a 1 de cada 20 niños pequeños y aproximadamente a 1 de cada 50 adultos [10]. Hay una percepción de que la alergia alimentaria es mucho más frecuente, pero muchos de los síntomas que la gente asocia a la alergia alimentaria no tienen una base inmunológica. La hipersensibilidad alimentaria se puede dividir en dos grandes grupos de reacciones inmunitarias, las que están mediadas por la IgE y las que no están mediadas por la IgE [11]. Las reacciones mediadas por la IgE se caracterizan por síntomas que comienzan en un plazo de 1-2 h tras el contacto con el alérgeno; algunos pacientes también pueden experimentar una reacción de fase tardía 4-8 h más tarde. Las reacciones no mediadas por la IgE se caracterizan por la aparición retardada de los síntomas, que comienzan 4-48 h después del contacto y suelen afectar al aparato digestivo o a la piel.

Presentaciones respiratorias de la alergia alimentaria

Vías respiratorias altas

Rinitis crónica o recurrente

Los síntomas de rinitis son una manifestación poco reconocida, pero frecuente, de las reacciones de hipersensibilidad alimentaria. Por ejemplo, en una serie de niños en los que se realizó una provocación alimentaria doble ciega controlada con placebo, dos tercios desarrollaron rinitis durante la provocación [12]. Por lo general, la rinitis se produce asociada a otras manifestaciones clínicas, como urticaria, angioedema, náuseas, vómitos o dolor abdominal. Generalmente, la conexión entre el alimento y los síntomas es evidente, por lo que parece que la hipersensibilidad alimentaria no es una causa frecuente de síntomas de rinitis crónica. Muchos padres relacionan los síntomas de obstrucción de las vías nasales y secreción nasal de sus hijos con la alimentación, especialmente con la leche de vaca, pero esta relación no se ha comprobado.

Otitis media crónica o recurrente

La otitis media grave tiene diversas etiologías, de las cuales la más habitual es una infección vírica recurrente de las vías respiratorias altas que suele asociarse a disfunción de la trompa de Eustaquio. La inflamación alérgica de las vías respiratorias puede causar más disfunción de la trompa de Eustaquio, que aumenta el riesgo y la gravedad del derrame de la otitis media. Se ha analizado la posible función de la alergia alimentaria en la aparición de la otitis media recurrente, pero actualmente los datos no son concluyentes [13].

Vías respiratorias bajas

Los síntomas y los signos de las vías respiratorias bajas tras la provocación alimentaria son menos frecuentes que los problemas cutáneos, de las vías respiratorias altas o digestivos. En una serie de provocaciones alimentarias, doble ciegas, controladas con placebo, una de cada seis provocaciones positivas se caracterizó por síntomas de las vías respiratorias bajas [12]. Por lo general, estos síntomas de las vías respiratorias bajas se asocian a otras manifestaciones de reacción alérgica aguda, como urticaria, angioedema, rinoconjuntivitis, náuseas y vómitos.

Todos los síntomas de las vías respiratorias bajas relacionados con la hipersensibilidad alimentaria deben cumplir los criterios para la anafilaxia [14]. Cuando los síntomas y los signos están más localizados en las vías respiratorias, puede haber ciertas dudas sobre si una presentación se corresponde con asma aguda o con anafilaxia. Esto puede causar confusión y

llevar a un tratamiento inadecuado. Esta presentación debe identificarse como anafilaxia, y hay que utilizar un protocolo de tratamiento para este trastorno, utilizando adrenalina intramuscular y broncodilatadores inhalados complementarios.

Es posible que el desarrollo de síntomas de las vías respiratorias bajas tras la provocación alimentaria en realidad no represente a todos los pacientes que tienen reacciones respiratorias frente a un alérgeno alimentario. En una serie de adolescentes y adultos jóvenes con asma y alergia alimentaria, alrededor de la mitad desarrollaron síntomas de las vías respiratorias bajas de tos, reacciones laríngeas o sibilancias. Solo en la mitad disminuyó el FEV_1, aunque en todos aumentó la hiperreactividad bronquial varias horas después de la exposición [15]. Por lo tanto, parece que los alérgenos alimentarios pueden inducir hiperreactividad bronquial significativa sin que la función pulmonar esté deteriorada, aunque esto puede hacer que exista riesgo de empeoramiento del asma durante las semanas posteriores si los pacientes entran en contacto con otro desencadenante del asma.

Alérgenos

En teoría, cualquier alimento puede provocar una reacción de hipersensibilidad, aunque algunos lo hacen con más frecuencia que otros. Los alérgenos alimentarios típicos son los cacahuetes, los frutos secos, la leche, los huevos, el pescado y el marisco (cuadro 13.1). Se ha demostrado que estos causan reacciones de hipersensibilidad mediante pruebas de provocación alimentaria doble ciega, controlada con placebo [16,17]. Algunos alérgenos alimentarios parecen ser más propensos a producir síntomas de las vías respiratorias. Por ejemplo, la mitad de las personas con alergia a los cacahuetes o los frutos secos que contestaron a una encuesta dijeron que habían tenido reacciones respiratorias [18], y la presencia de asma era un factor de riesgo para tener una reacción más grave en estos pacientes. Algunos alimentos se convierten fácilmente en aerosol, y se ha documentado que causan reacciones por inhalación, como las semillas de amapola [19], la zanahoria [20], las semillas de girasol [21], los altramuces [22] y la soja [23].

Cuadro 13.1 Alérgenos alimentarios frecuentes relacionados con las reacciones respiratorias

Todas las reacciones respiratorias	Reacciones graves (anafilaxia)
Huevo de gallina	Cacahuetes
Leche de vaca	Frutos secos
Cacahuetes	Marisco
Frutos secos	
Pescado	
Marisco	

Muchos pacientes con asma informan de que los aditivos alimentarios, como el glutamato monosódico, los sulfitos y el aspartamo, empeoran sus síntomas respiratorios [24]. Sin embargo, en los estudios doble ciegos, controlados con placebo, de aditivos solo se ha observado una reacción en no más de 1 de cada 20 pacientes [25-27]. Alrededor de un tercio de los sujetos experimentan reacciones adversas con el glutamato monosódico, pero parecen limitarse a dolores de cabeza, tensión muscular, entumecimiento, debilidad y rubefacción.

Vías de exposición

Ingestión oral

La ingestión oral es la vía de exposición que normalmente se asocia a los alérgenos alimentarios. Varios autores han publicado datos de la observación de reacciones de hipersensibilidad en el contexto de un estudio controlado. Por ejemplo, en una serie de más de 700 pacientes con hipersensibilidad alimentaria, se desarrolló broncoespasmo en alrededor del 10% de los niños [17]. En estos estudios se utilizan una serie de dosis crecientes del alérgeno potencial y un protocolo que detiene la provocación cuando aparece el primer síntoma objetivo. Como los signos iniciales generalmente son cutáneos, como urticaria y edema, es probable que no se declare la afectación respiratoria. James et al. siguieron a 88 niños con dermatitis atópica que se sometieron a una provocación alimentaria, doble ciega, controlada con placebo, con espirometría [12]. Aproximadamente, el 15% de ellos desarrollaron síntomas de las vías respiratorias bajas, como sibilancias, y en la mitad se produjo una caída del 20% del FEV_1.

Inhalación de alérgenos alimentarios

La capacidad de los alimentos en forma de aerosol para causar reacciones de hipersensibilidad alimentaria es menos conocida. Sin embargo, existen muchos ejemplos en la bibliografía de reacciones respiratorias asociadas a proteínas de los alimentos en forma de aerosol. Parece que las proteínas del pescado forman aerosoles con facilidad, incluso sin cocinar, y existen informes de pacientes con reacciones dentro de este contexto [28,29]. Por ejemplo, pueden detectarse proteínas de pescado en muestras del aire de una pescadería [30]. No se han estudiado los factores que determinan la facilidad con la que distintos alimentos se convierten en aerosol, aunque, en general, es más probable que la cocción o el cocinado al vapor generen cantidades apreciables de proteínas en forma de aerosol. También se han comunicado reacciones alérgicas a los cacahuetes en aerolíneas comerciales [31]. En un informe, el 0,4% de los individuos sufrieron una reacción a los cacahuetes o a los frutos secos por la exposición por inhalación en un avión comercial, aunque no se puede descartar el contacto directo. El alérgeno del cacahuete se ha detectado en el sistema de filtración de líneas aéreas comerciales [32]. Algunas de ellas controlan ahora los aperitivos disponibles durante el vuelo. Otros alimentos también se han considerado la causa de reacciones alérgicas por vía inhalatoria, como la leche [33], las judías verdes [34], las lentejas [35], el trigo sarraceno [36], los huevos [37] y el marisco [38].

Se sabe que la exposición laboral a alimentos en forma de aerosol da lugar al desarrollo de asma en la edad adulta. Es posible que en el 10% de los adultos, el asma se relacione con la exposición laboral [39]. Un ejemplo es el

asma del panadero [40], que es el resultado de una exposición laboral a los cereales o a la amilasa que se transportan en el aire. Los pacientes desarrollan tos y sibilancias, y es probable que la aparición de los síntomas esté relacionada con el grado de exposición [41,42]. En los trabajadores afectados, las pruebas intraepidérmicas específicas frente a las proteínas del trigo son positivas. La exposición laboral a la proteína del huevo en aerosol puede causar síntomas similares en los reposteros y en las personas que trabajan procesando huevos [43,44]. Otros ejemplos son la soja, el cacao, el ajo y el trigo sarraceno [39]. Es curioso que la mayoría de los adultos que tienen asma laboral alimentaria pueden ingerir el alérgeno sin síntomas [40]. Esto puede deberse a la producción localizada de IgE específica en la mucosa respiratoria [45]. También es posible que los alérgenos alimentarios se hayan desnaturalizado antes de alcanzar el aparato digestivo [46].

Se han descubierto alimentos que se comportan como aeroalérgenos ambientales más generales más allá del entorno laboral. Un buen ejemplo es la epidemia de asma que se produjo en las décadas de los setenta y los ochenta en Barcelona. Los casos se concentraron en torno a la zona del puerto, y al principio se producían empeoramientos repentinos que, con frecuencia, causaban síntomas muy graves y víctimas mortales. Se adoptó un abordaje de casos y controles para investigar la causa, y se descubrió que las epidemias se relacionaban con los días en que se descargaba soja en el puerto, y tres cuartas partes de los casos tenían IgE específica para la soja en comparación con menos de la mitad de los controles [47]. En Cartagena, otras epidemias de asma similares se han relacionado con la soja en forma de aerosol [48].

Los datos de la provocación de control que explora la relación entre la exposición por inhalación y los síntomas en los niños son muy limitados. Hay una pequeña serie de 12 niños que acudieron a la consulta del alergólogo con síntomas que se observan en la exposición por inhalación [49]. Todos tenían evidencias de IgE específica del alérgeno del alimento sospechoso y también tenían asma. Los alimentos implicados fueron el pescado, la leche, los garbanzos, el trigo sarraceno o los huevos. En nueve de los niños se obtuvo el consentimiento para una provocación alimentaria bronquial, y cinco desarrollaron signos objetivos de sibilancias, además de cambios de la función pulmonar, tras la provocación. Dos niños también desarrollaron una reacción de fase tardía. Para estos niños, la evitación de la dieta por sí sola no era suficiente y sus síntomas de asma solo mejoraron cuando las familias dejaron de cocinar los alimentos en casa.

¿Cuál es la relación entre las vías respiratorias y la hipersensibilidad alimentaria?

Asociaciones epidemiológicas

Muchos investigadores han buscado pruebas de hipersensibilidad alimentaria en grupos de pacientes con asma. Por ejemplo, en un grupo de 500 niños de una cohorte de asma de centros urbanos de EE. UU., cerca de la mitad tenían evidencias de sensibilización de la IgE para al menos un alimento, y en una quinta parte de los pacientes al menos un alimento tenía un valor del 50% o superior al valor predictivo positivo de reactividad clínica [50]. Sin embargo, la sensibilización no siempre es equivalente a la alergia alimentaria, y es posible que este grupo no fuera representativo de la población general de pacientes con asma. En un estudio realizado en Hong Kong, los investigadores examinaron a más de 200 niños con asma y a un grupo más pequeño de controles comparables. Una vez más, la mitad de los pacientes con asma tenían IgE específica frente a alimentos, en comparación con solo una cuarta parte de los controles, lo que confirma los resultados del estudio de EE. UU. [51], en el que los investigadores utilizaron un enfoque poblacional. En EE. UU., 8.000 adultos que participaron en el National Health and Nutrition Examination Survey tenían IgE específica para los alérgenos alimentarios más frecuentes evaluados [52]. Utilizando criterios de la IgE específicos según la edad para definir la alergia, se consideró que el 2,5% tenían alergia alimentaria clínica. En los participantes con asma, se observó una probabilidad de alergia alimentaria del 6,6% (*odds ratio* 2,8; IC al 95% 1,7-4,5). La probabilidad de tener una posible alergia alimentaria fue del 1,9% en los pacientes con asma, y del 0,9% en los que no la padecían. Además, los participantes con probable alergia alimentaria eran mucho más propensos a haber acudido una vez al servicio de urgencias en el último año a causa del asma (el 8,5 frente al 1,3%). En Francia, se evaluó una serie de enfermedades atópicas en más de 6.000 niños en edad escolar [53]. En alrededor del 2% se observaron síntomas de hipersensibilidad alimentaria y la mayoría estaban sensibilizados. Aproximadamente dos tercios de los niños con alergia alimentaria tenían asma en ese momento, en comparación con solo 1 de cada 15 de los otros niños. En un estudio epidemiológico transversal en adultos, se realizaron pruebas intraepidérmicas para los alérgenos alimentarios frecuentes a más de 100 adultos jóvenes seleccionados al azar. Alrededor del 1% tenían alergia alimentaria mediada por la IgE, y eran mucho más propensos que los demás a tener asma en ese momento [54].

Dado que la prevalencia del asma es de alrededor de 1 entre 15 y la de la hipersensibilidad alimentaria es inferior al 1-2%, la coexistencia del asma y la hipersensibilidad alimentaria en los individuos afectados, ya sean niños o

adultos, es inesperadamente alta. Hay una serie de posibles razones para esta observación. Puede ser consecuencia de factores de riesgo genéticos o ambientales comunes, o es posible que la presencia de uno de estos dos diagnósticos aumente la probabilidad de que un paciente acuda a la consulta debido al otro trastorno.

Alergia alimentaria como factor de riesgo para el asma

En la infancia, la expresión de la atopia progresa con la edad [55]. Esta llamada «marcha atópica» suele comenzar con eccema, y las alergias alimentarias con asma alérgica y rinitis aparecen más adelante durante la infancia. Este cuadro clínico se refleja en términos de sensibilización, y los lactantes están sensibilizados predominantemente a alimentos, mientras que los niños en edad escolar están más sensibilizados a los aeroalérgenos [56]. Curiosamente, la hipersensibilidad alimentaria, en particular al huevo, es predictiva del desarrollo de asma en la infancia [57,56] y la vida adulta [58]. Por ejemplo, en la cohorte de nacimientos German MAS, con más de 500 participantes, los niños con sensibilización de larga duración a los alérgenos alimentarios, mediante IgE sérica específica, tenían un riesgo unas 5,5 veces superior de desarrollar asma que los niños que se sensibilizaron solo de forma transitoria [56]. Dentro de la cohorte de nacimientos de la isla de Wight, se observó una asociación entre la alergia infantil al huevo y el asma posterior, y la asociación fue aún más evidente cuando se consideró el eccema infantil coexistente [57]. Hay dos posibles explicaciones para esta asociación temporal: la alergia alimentaria y el asma pueden ser manifestaciones del mismo proceso visto en diferentes momentos de la maduración del niño, o la sensibilización o la alergia a los alérgenos alimentarios por sí misma pueden tener una función causal en el desarrollo del asma. Así, la sensibilización y la alergia a los alérgenos alimentarios al principio de la vida parecen ser predictivas del desarrollo posterior de asma.

Hay una relación interesante entre las mutaciones de la filagrina, la hipersensibilidad alimentaria y el asma que podría arrojar más luz sobre este tema. La filagrina es importante en el mantenimiento de la barrera cutánea, y hay varias mutaciones de pérdida de la función en los genes que codifican la filagrina que son importantes factores de riesgo genéticos para el eccema y el asma coexistente, aunque la proteína no se expresa en las vías respiratorias [59,60]. En más de 800 personas de la cohorte German MAS, se examinó la asociación entre tres mutaciones de la filagrina y el asma. En los lactantes con eccema y sensibilización coexistente a los alérgenos alimentarios, las mutaciones de la filagrina predijeron perfectamente el asma infantil; la filagrina y la sensibilización temprana a los alérgenos alimentarios interactuaron sinérgicamente en esta relación [61]. Esto se suma a la evidencia de que la sensibilización a los alérgenos alimentarios participa en la patogenia del asma infantil.

La patogenia del asma infantil todavía no está clara, aunque ahora se reconoce que es probable que el epitelio de las vías respiratorias y la respuesta innata a los patógenos sean factores clave en el proceso [62]. La importancia de la exposición al alérgeno se aceptó mucho antes [63]. El proceso puede analizarse utilizando modelos animales. Por ejemplo, la ovoalbúmina en aerosol, sin un adyuvante, produce sensibilización de la IgE y aumento de la capacidad de respuesta de las vías respiratorias a la metacolina, pero no inflamación de las vías respiratorias [64]. En los ratones sensibilizados a la ovoalbúmina mediante inyección intraperitoneal, la exposición crónica a dosis bajas inhaladas de ovoalbúmina causó tanto hiperreactividad de las vías respiratorias como inflamación bronquial [65]. Los modelos más recientes en ratones también han logrado imitar la remodelación de las vías respiratorias que se observa en el asma con la exposición crónica [66], por lo que parece que la exposición a los alérgenos alimentarios en forma de aerosol puede conducir al desarrollo de asma en un animal sensibilizado. Esto refleja la experiencia con el asma laboral, por ejemplo, el asma del panadero. Curiosamente, en los lactantes con sensibilización a alérgenos alimentarios se altera la función de las vías respiratorias [67].

Asma como factor de riesgo para la anafilaxia

El asma es un factor frecuente en la anafilaxia mortal o casi mortal. En las series publicadas, aproximadamente el 90% de los casos tenían asma coexistente [68-71,72]. El asma no controlada parecía ser un factor común en estos casos. Se observa una asociación similar en las reacciones anafilácticas menos graves (tabla 13.1). Por ejemplo, de 1.094 pacientes clínicos con alergia a los cacahuetes o los frutos secos, un tercio había tenido síntomas de las vías respiratorias bajas durante las reacciones, y la *odds ratio* para estos fue de 2,7 (IC al 95% 1,7-4,2), y de 6,8 (4,1-11,3) para los casos de asma leve y de moderada a grave, respectivamente [78]. Utilizando la información de una base de datos de la práctica general del Reino Unido, se ha descubierto que el asma de leve a moderada se asocia a un aumento del riesgo de anafilaxia (riesgo relativo 2,07; IC al 95% 1,65-2,6) y el asma grave se asocia a un riesgo aún mayor (3,29; 2,47-3,47) [79]. Los pacientes con rinitis alérgica o dermatitis atópica coexistente y los que utilizan antihistamínicos, esteroides orales o antibióticos tienen un riesgo especial de sufrir anafilaxia. Esto lleva a la pregunta de por qué el asma coexistente es un factor de riesgo para la anafilaxia: ¿es simplemente por la identificación de los pacientes con hipersensibilidad alimentaria grave, o las características patológicas de las vías respiratorias asmáticas hacen que un paciente que experimenta una reacción alérgica sea más propenso a desarrollar problemas de las vías respiratorias bajas?

Tabla 13.1

Estudios que evalúan la relación entre las reacciones alérgicas alimentarias y el asma coexistente.

Referencias	Diseño	Asociación entre las reacciones alérgicas alimentarias y el asma
Uguz et al. [73]	Cuestionario prospectivo, grupo de apoyo para la alergia	Reacciones graves: 26/30 (86%), $p < 0,008$
Jarvinen et al. [74]	Cuestionario retrospectivo, clínica de alergia terciaria	Adrenalina única frente a múltiple: 43 (56%) frente a 17 (94%), $p = 0,005$
Manivannan et al. [75]	Revisión del registro médico, basado en la población	Adrenalina única frente a múltiple: ninguna, $p = 0,17$
Simons et al. [76]	Cuestionario retrospectivo, grupo de apoyo para la alergia	Uso frente a no uso del autoinyector: 214/428 (50%) frente a 560/1.377 (41%), $p = 0,001$
Rudders et al. [77]	Revisión del registro médico, basado en el departamento de urgencias	Presencia frente a ausencia de anafilaxia: 48 frente a 31, $p = 0,008$

Hipersensibilidad alimentaria como factor de riesgo del empeoramiento grave del asma

Aunque la mayoría de los niños con asma tienen una enfermedad relativamente leve, una minoría tiene una enfermedad grave con empeoramientos que amenazan la vida a pesar de la farmacoterapia moderna [80,81]. Se han identificado varios factores de riesgo para el empeoramiento grave del asma [82], como la hipersensibilidad alimentaria coexistente [1,83,84]. Por ejemplo, en un estudio de casos y controles sobre el asma potencialmente mortal en los niños, 10 de los 19 niños con asma potencialmente mortal (53%) tenían hipersensibilidad alimentaria, en comparación con 4 de cada 38 (11%) de los controles (*odds ratio* ajustada 5,9; IC al 95% 1,1-33) [85]. También se ha observado que la hipersensibilidad alimentaria es un factor de riesgo para la hospitalización en los niños y los adultos con asma [86,87]. Esto tiene implicaciones importantes para el tratamiento del asma, ya que el 4-8% de los pacientes con asma también tienen hipersensibilidad alimentaria [85].

Tratamiento de los pacientes con síntomas respiratorios provocados por alimentos

Anamnesis

Hay que realizar una anamnesis completa a los pacientes en los que se sospecha de síntomas respiratorios provocados por hipersensibilidad alimentaria [1,88]. La anamnesis debe incluir preguntas sobre el momento en que se produjo la reacción con respecto a la ingestión de los alimentos, la cantidad mínima de alimentos necesaria para causar síntomas, la reproducibilidad de los síntomas, y los antecedentes clínicos actuales o pasados que indiquen una hipersensibilidad alimentaria específica. Si existen antecedentes de empeoramiento súbito del asma inexplicables, hay que averiguar qué alimentos se consumieron antes.

Exploración física

Los signos de la enfermedad alérgica, como la dermatitis atópica, ayudan a establecer si el paciente es atópico. La exploración puede revelar signos de asma grave crónica, como el surco de Harrison.

Pruebas cutáneas para la alergia alimentaria

Las pruebas intraepidérmicas pueden proporcionar rápidamente información diagnóstica fiable para apoyar o refutar el diagnóstico de una alergia alimentaria. Preferiblemente, las pruebas deben basarse en la anamnesis, porque siempre existe la posibilidad de respuestas falsas positivas, en especial si existe eccema grave. El diámetro de la pápula que se produce si hay respuesta es predictivo del riesgo de alergia alimentaria clínica. Los resultados deben interpretarse teniendo en cuenta los antecedentes clínicos [89]. Cuando un resultado no es concluyente, deben realizarse pruebas analíticas o una prueba de provocación.

Pruebas analíticas para la alergia alimentaria

La evaluación analítica de la alergia alimentaria implica medir la IgE específica de los alimentos en el suero. La magnitud del resultado se relaciona con el riesgo de alergia clínica, pero, otra vez, el resultado debe interpretarse teniendo en cuenta los antecedentes clínicos [90].

Provocación alimentaria oral

Si existe la sospecha clínica de una sintomatología respiratoria inducida por

los alimentos que se apoya en las pruebas intraepidérmicas o en los resultados de la IgE específica, debe aplicarse una dieta de eliminación bajo la supervisión de un nutricionista. La resolución de los síntomas apoya el diagnóstico, aunque con las reacciones intermitentes, poco frecuentes, esto puede ser difícil. La provocación alimentaria oral puede ser muy útil para confirmar o refutar un diagnóstico de síntomas producidos por alimentos. La provocación debe realizarse en un hospital donde se disponga de personal y equipo para manejar la shock anafiláctico y el broncoespasmo grave. Los pacientes deben estar bien el día de la provocación, con un FEV_1 de al menos el 80% del valor teórico. Las provocaciones alimentarias doble ciegas, controladas con placebo, son la prueba de referencia y son esenciales cuando los síntomas son subjetivos. Si existen antecedentes de síntomas objetivos o cuando es necesario descartar formalmente una hipersensibilidad alimentaria, una provocación abierta es suficiente. Se administran dosis del alérgeno cada vez mayores a intervalos de 20-30 min hasta que se desarrollan síntomas objetivos o se llega a la dosis superior (equivalente a una porción adecuada para la edad). Cuando un paciente experimenta una reacción, debe considerarse la posibilidad de una reacción respiratoria de fase tardía.

Intervención

Una vez que se ha confirmado una hipersensibilidad alimentaria como una de las causas de los síntomas respiratorios, debe promoverse la estricta evitación del alérgeno. Esto puede tener que comprender tanto la ingestión como el contacto con el alérgeno en forma de aerosol. Debe buscarse la ayuda de un nutricionista para evitar carencias nutricionales, como la deficiencia de calcio. Los parámetros de crecimiento deben vigilarse estrechamente en los niños con dietas de eliminación. Los pacientes con hipersensibilidad alimentaria deben tener un plan de urgencias individualizado por escrito para ayudarles a tratar sus síntomas clínicos en el caso de una exposición accidental al alérgeno alimentario. En especial, deben disponer de forma inmediata de adrenalina autoinyectable, ya que es un broncodilatador eficaz. En el caso del asma coexistente, hay que dar prioridad al tratamiento del asma para reducir al mínimo la inflamación crónica de las vías respiratorias.

Resumen y conclusiones

La asociación entre la hipersensibilidad alimentaria y los problemas de las vías respiratorias se está reconociendo ahora, no solo porque ambas son enfermedades alérgicas, sino también porque las reacciones de hipersensibilidad alimentaria se manifiestan con frecuencia en las vías respiratorias, en especial en el caso de los alérgenos en forma de aerosol. La exposición crónica a los aerosoles puede conducir al desarrollo de asma, como en el asma del panadero. Además, la presencia de asma se asocia a un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por hipersensibilidad alimentaria, mientras que la hipersensibilidad alimentaria aumenta el riesgo de agravamiento potencialmente mortal del asma. Por último, la hipersensibilidad alimentaria al principio de la vida es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de asma más adelante, aunque no está claro si existe una relación de causalidad, puesto que en modelos animales se desarrolla la patología de tipo asmático tras la exposición crónica a alérgenos alimentarios en forma de aerosol. Es importante que los médicos sean conscientes de que los pacientes con hipersensibilidad alimentaria y asma coexistentes tienen un mayor riesgo y requieren un tratamiento cuidadoso.

Bibliografía

1. Roberts G, Lack G. Relevance of inhalational exposure to food allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3:211–215.
2. Roberts G, Lack G. Food allergy and asthma. *Paediatr Respir Rev*. 2003;4:205–212.
3. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63(1):5–34.
4. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax*. 2008;63(Suppl. 4):iv1–iv121.
5. Global Initiative for Asthma [GINA]. (2009) Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger. Available at www.ginasthma.org/; last accessed August, 2013.
6. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen K-H, et al. International Consensus on [ICON] Pediatric Asthma. *Allergy*. 2012;67:976–997.
7. Anderson HR, Gupta R, Strachan DP, Limb ES. 50 years of asthma: UK trends from 1955 to 2004. *Thorax*. 2007;62(1):85–90.
8. Bush A, Hedlin G, Carlsen KH, de Benedictis F, Lodrup-Carlsen K, Wilson N. Severe childhood asthma: a common international approach? *Lancet*. 2008;372(9643):1019–1021.
9. Grundy J, Matthews S, Bateman B, Dean T, Arshad SH. Rising prevalence of allergy to peanut in children: data from 2 sequential cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(5):784–789.
10. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):638–646.
11. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):832–836.
12. James JM, Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Respiratory reactions provoked by double-blind food challenges in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(1):59–64.
13. Skoner AR, Skoner KR, Skoner DP. Allergic rhinitis, histamine, and otitis media. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30(5):470–481.
14. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):391–397.
15. James JM, Eigenmann PA, Eggleston PA, Sampson HA. Airway reactivity changes in asthmatic patients undergoing blinded food

challenges. *Am J Respi Crit Care Med*. 1996;153(2):597–603.
16. Eigenmann PA, Zamora SA. An internet-based survey on the circumstances of food-induced reactions following the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2002;57:449–453.
17. Rancé F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin DA. Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatr Allergy Immunol*. 1999;10(1):33–38.
18. Sicherer SH, Furlong TJ, Munoz-Furlong A, Burks AW, Sampson HA. A voluntary registry for peanut and tree nut allergy: characteristics of the first 5149 registrants. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(1):128–132.
19. Keskin O, Sekerel BE. Poppy seed allergy: a case report and review of the literature. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27:396–398.
20. Moreno-Ancillo A, Gil-Adrados AC, Cosmes PM, Penide CF. Role of Dau c 1 in three different patterns of carrot-induced asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2006;34:116–120.
21. Palma-Carlos AG, Palma-Carlos ML, Tengarrinha F. Allergy to sunflower seeds. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2005;37(5):183–186.
22. Moreno-Ancillo A, Gil-Adrados AC, Dominguez-Noche C, Cosmes PM. Lupine inhalation induced asthma in a child. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(6):542–544.
23. Rodrigo M-J, Cruz M-J, García M-D-M, Antó J-M, Genover T, Morell F. Epidemic asthma in Barcelona: an evaluation of new strategies for the control of soybean dust emission. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;134(2):158–164.
24. Zhou Y, Yang M, Dong BR. Monosodium glutamate avoidance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(6): CD004357. doi:10.1002/14651858.CD004357.pub4.
25. Onorato J, Merland N, Terral C, et al. Placebo-controlled double-blind food challenge in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78:1139–1146.
26. Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr*. 1990;117:561–567.
27. Yang WH, Drouin MA, Herbert M, Mao Y, Karsh J. The monosodium glutamate symptom complex: assessment in a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:757–762.
28. Crespo JF, Pascual C, Dominguez C, et al. Allergic reactions associated with airborne fish particles in IgE-mediated fish hypersensitive patients. *Allergy*. 1995;50:257–261.
29. Rodriguez J, Reano M, Vives R, et al. Occupational asthma caused by fish inhalation. *Allergy*. 1997;52:866–869.
30. Taylor AV, Swanson MC, Jones RT, et al. Detection and quantitation of raw fish aeroallergens from an open-air fish market. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:166–169.
31. Sicherer SH, Furlong TJ, DeSimone J, Sampson HA. Self-reported

allergic reactions to peanut on commercial airliners. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:186–189.
32. Jones RT, Stark D, Sussman G, Yunginger JW. Recovery of peanut allergen from ventilation filters of commercial airliners. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97:423.
33. Rossi GL, Corsico A, Moscato G. Occupational asthma caused by milk proteins: report on a case. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93:799–801.
34. Daroca P, Crespo JF, Reano M, et al. Asthma and rhinitis induced by exposure to raw green beans and chards. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;85:215–218.
35. Kalogeromitros D, Armenaka M, Galatas I, et al. Anaphylaxis induced by lentils. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996;77:480–482.
36. Gohte CJ, Wieslander G, Ancker K, Forsbeck M. Buckwheat allergy: health food, an inhalation health risk. *Allergy*. 1983;38:155–159.
37. Kemp AS, Van Asperen PP, Douglas J. Anaphylaxis caused by inhaled pavlova mix in egg-sensitive children. *Med J Aust*. 1988;149(11-12):712–713.
38. Desjardins A, Malo JL, L'Archeveque J, et al. Occupational IgE-mediated sensitization and asthma caused by clam and shrimp. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:608–617.
39. Bernstein DI, Bernstein IL. Occupational asthma. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, eds. *Allergy Principles and Practice*. 3rd edn MO: Mosby; 1988.
40. Brisman J. Baker's asthma. *Occup Environ Med*. 2002;59:498–502.
41. Cullinan P, Cook A, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Allergen and dust exposure as determinants of work-related symptoms and sensitization in a cohort of flour exposed workers: a case-control analysis. *Ann Occup Hyg*. 2001;45:97–103.
42. Brisman J, Jarvholm B, Lillienberg L. Exposure-response relations for self reported asthma and rhinitis in bakers. *Occup Environ Med*. 2000;57:335–340.
43. Bernstein DI, Smith AB, Moller DR, et al. Clinical and immunologic studies among egg-processing workers with occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80:791–797.
44. Boeniger MF, Lummus ZL, Biagini RE, et al. Exposure to protein aeroallergens in egg processing facilities. *Appl Occup Environ Hyg*. 2001;16:660–670.
45. Huggins KG, Brostoff J. Local production of specific IgE antibodies in allergic rhinitis patients with negative skin tests. *Lancet*. 1975;2:148–150.
46. Taylor SL, Lehrer SB. Principles and characteristics of food allergens. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1996;36(Suppl):S91–S118.
47. Anto JM, Sunyer J, Rodriguez-Roisin R, et al. Community outbreaks of asthma associated with inhalation of soybean dust. *Toxicoepidemiological Committee. N Engl J Med*. 1989;320:1097–1102.

48. Hernando L, Navarro C, Marquez M, et al. Asthma epidemics and soybean in Cartagena (Spain). *Lancet*. 1989;1:502.
49. Roberts G, Golder N, Lack G. Bronchial challenges with aerosolized food in asthmatic children with food allergy. *Allergy*. 2002;57:713–717.
50. Wang J, Visness CM, Sampson HA. Food allergen sensitization in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1076–1080.
51. Leung TF, Lam CW, Chan IH, Li AM, Tang NL. Sensitization to common food allergens is a risk factor for asthma in young Chinese children in Hong Kong. *J Asthma*. 2002;39(6):523–529.
52. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):798–806.
53. Penard-Morand C, Raherison C, Kopferschmitt C, et al. Prevalence of food allergy and its relationship to asthma and allergic rhinitis in schoolchildren. *Allergy*. 2005;60(9):1165–1171.
54. Woods RK, Thien F, Raven J, Walters EH, Abramson M. Prevalence of food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasal allergies, and eczema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88(2):183–189.
55. Wahn U. What drives the allergic march? *Allergy*. 2000;55:591–599.
56. Kulig M, Bergmann R, Tacke U, et al. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. The MAS Study Group, Germany. *Pediatr Allergy Immunol*. 1998;9:61–67.
57. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000;11:162–167.
58. Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, et al. A birth cohort study of subjects at risk of atopy. *Am Rev Resp Crit Care Med*. 2002;165:176–180.
59. van den Oord RA, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b2433.
60. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315–1327.
61. Marenholz I, Kerscher T, Bauerfeind A, et al. An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(4):911–916.
62. Holgate ST, Arshad SH, Roberts GC, Howarth PH, Thurner P, Davies DE. A new look at the pathogenesis of asthma. *Clin Sci*. 2010;118:439–450.
63. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TAE, Cogswell JJ. Exposure to house dust mite allergen and the development of astshma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med*. 1990;323:502–507.

64. Renz H, Smith HR, Henson JE, Ray BS, Irvin CG, Gelfand EW. Aerosolized antigen exposure without adjuvant causes increased IgE production and increased airway responsiveness in the mouse. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89(6):1127–1138.
65. Temelkovski J, Hogan SP, Shepherd DP, Foster PS, Kumar RK. An improved murine model of asthma: selective airway inflammation, epithelial lesions and increased methacholine responsiveness following chronic exposure to aerosolised allergen. *Thorax*. 1998;53(10):849–856.
66. McMillan SJ, Lloyd CM. Prolonged allergen challenge in mice leads to persistent airway remodelling. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(3):497–507.
67. Teague WG. Food allergen sensitization as a determinant of disturbed airway function in young infants: first step on the path to persistent asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(4):766–767.
68. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med*. 1992;327(6):380–384.
69. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):191–193.
70. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:2016–2018.
71. Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):1018–1019.
72. Macdougall CF, Cant AJ, Colver AF. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Arch Dis Child*. 2002;86:236–239.
73. Uguz A, Lack G, Pumphrey R, et al. Allergic reactions in the community: a questionnaire survey of members of the anaphylaxis campaign. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(6):746–750.
74. Jarvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(1):133–138.
75. Manivannan V, Campbell RL, Bellolio MF, Stead LG, Li JT, Decker WW. Factors associated with repeated use of epinephrine for the treatment of anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103(5):395–400.
76. Simons FE, Clark S, Camargo Jr CA. Anaphylaxis in the community: learning from the survivors. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):301–306.
77. Rudders SA, Banerji A, Corel B, Clark S, Camargo Jr CA. Multicenter study of repeat epinephrine treatments for food-related anaphylaxis. *Pediatrics*. 2010;125(4):e711–e718.

78. Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, McDowell G, Pemberton PW, Arkwright PD. Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:632–638.
79. Gonzalez-Perez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodriguez LA. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):1098–1104.
80. Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children [Review]. *Lancet*. 2010;376(9743):814–825.
81. Hedlin G, Bush A, Lodrup CK, et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. [Review]. *Eur Respir J*. 2010;36(1):196–201.
82. Alvarez GG, Schulzer M, Jung D, Fitzgerald JM. A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma. *Can Respir J*. 2005;12(5):265–270.
83. Vogel NM, Katz HT, Lopez R, Lang DM. Food allergy is associated with potentially fatal childhood asthma. *J Asthma*. 2008;45(10):862–866.
84. Bergstrom SE, Boman G, Eriksson L, et al. Asthma mortality among Swedish children and young adults, a 10-year study. *Respir Med*. 2008;102(9):1335–1341.
85. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, Habibi P, Lack G. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(1):168–174.
86. Berns SH, Halm EA, Sampson HA, Sicherer SH, Busse PJ, Wisnivesky JP. Food allergy as a risk factor for asthma morbidity in adults. *J Asthma*. 2007;44(5):377–381.
87. Simpson AB, Glutting J, Yousef E. Food allergy and asthma morbidity in children. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(6):489–495.
88. Bird JA, Burks AW. Food allergy and asthma. *Prim Care Respir J*. 2009;18(4):258–265.
89. Du Toit G, Santos A, Roberts G, Fox AT, Smith P, Lack G. The diagnosis of IgE-mediated food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20(4):309–319.
90. Stiefel, Roberts G. How to use serum specific IgE measurements in diagnosing and monitoring food allergy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2012;97:29–36.

14

Anafilaxia y alergia alimentaria

Hugh A. Sampson *Translational Biomedical Sciences, Jaffe Food Allergy Institute Department of Pediatrics, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA*

Conceptos clave

- La alergia alimentaria es la principal causa individual de anafilaxia que se trata en las salas de urgencia en EE. UU.
- Cualquier alimento puede causar una reacción anafiláctica, pero los cacahuetes, los frutos secos, la leche, el pescado y el marisco son los que participan con más frecuencia en las reacciones graves y mortales.
- Una anamnesis cuidadosa es fundamental para el diagnóstico preciso de la anafilaxia alimentaria. Se ha propuesto un algoritmo de síntomas clínicos que proporciona un estándar universal para el diagnóstico preciso de la anafilaxia.
- Los estudios analíticos no son diagnósticos de la anafilaxia, simplemente sirven de apoyo.
- Todos los pacientes con riesgo de sufrir una reacción anafiláctica alimentaria deben contar con un plan de urgencia y fármacos apropiados (p. ej., un autoinyector de adrenalina) para iniciar el tratamiento en caso de ingestión accidental de alérgenos.

Introducción

Aunque las reacciones alérgicas mortales se reconocen desde hace más de 4.500 años [1], el síndrome de anafilaxia no se describió por completo hasta el siglo pasado. En sus estudios clásicos, Portier y Richet (1902) describieron la muerte rápida de varios perros que estaban tratando de inmunizar contra la picadura tóxica de la anémona de mar [2]. Puesto que esta reacción representa lo contrario de la «profilaxis» prevista, acuñaron el término «anafilaxia» o «sin o contra la protección». A partir de estos estudios, llegaron a la conclusión de que la anafilaxia requiere un período de latencia para la sensibilización y la reexposición a la sustancia sensibilizante. Poco después, Schlossman (1905) informó de un paciente que desarrolló un shock agudo después de la ingestión de leche de vaca [3]. Golbert et al. publicaron la primera serie moderna de la anafilaxia alimentaria en los seres humanos en 1969 [4]. Describieron 10 casos de anafilaxia tras la ingestión de varios alimentos, como diferentes legumbres, pescado y leche. Los informes de Yunginger [5], y después de Sampson [6] y Bock [7-9], describen además la evolución natural de las reacciones anafilácticas alimentarias casi mortales y mortales. En Australia se han observado resultados similares más recientemente [10].

Definiciones

El término «anafilaxia alimentaria» se refiere a una reacción alérgica grave tras la ingestión de un alimento, generalmente mediada por IgE, que suele aparecer rápidamente y puede progresar hasta la muerte [11]. Típicamente, el término *anafilaxia* se refiere a un episodio inmunomediado que se produce después de la exposición a ciertas sustancias extrañas, mientras que el término *anafilactoide* indica una reacción clínicamente indiferenciable que no se cree que esté mediada por IgE, pero en la que probablemente participan muchos de los mismos mediadores, como por ejemplo la histamina. El síndrome se debe a la producción y distribución de una variedad de potentes mediadores biológicamente activos y a sus efectos coordinados en varios órganos diana. La «anafilaxia bifásica» se define como una recurrencia de los síntomas que se desarrolla después de la resolución aparente del episodio anafiláctico inicial. Se ha observado que se producen reacciones bifásicas en el 1-20% de las reacciones anafilácticas, y generalmente se presentan 1-4 h después de la resolución de los síntomas iniciales, aunque se han observado casos hasta 72 h más tarde [12]. La «anafilaxia prolongada» se define como una reacción anafiláctica que dura horas o, en casos extremos, días [6-13]. La «anafilaxia alimentaria provocada por el ejercicio» se refiere a una reacción anafiláctica alimentaria que solo se produce cuando el paciente hace ejercicio en las horas siguientes a la ingestión de un alimento; cuando el paciente consume el alimento, pero no realiza ejercicio después, o cuando realiza ejercicio, pero no ingiere el alérgeno alimentario, no experimenta síntomas alérgicos [14-16].

La anafilaxia se reconoce por una constelación de síntomas y signos cutáneos, respiratorios, cardiovasculares y digestivos, que pueden aparecer de forma aislada o combinados. Para facilitar y estandarizar el diagnóstico de la anafilaxia, el National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) y la Food Allergy & Anaphylaxis Network (FAAN) convocaron un comité internacional de expertos en diversas especialidades médicas que tratan los casos de anafilaxia. Se propuso un algoritmo, que se muestra en la tabla 14.1 [17], y posteriormente se demostró que era un indicador sensible de la anafilaxia en las salas de urgencias [18]. Las reacciones anafilácticas pueden presentar diversos grados de gravedad, que pueden influir en el tipo de tratamiento elegido, por lo que en la tabla 14.2 se presenta un sistema de puntuación simplificado basado en el algoritmo de diagnóstico de la anafilaxia propuesto por el grupo de trabajo NIAID-FAAN. Este capítulo se centra en las reacciones alérgicas alimentarias que se manifiestan con signos y síntomas que cumplen la definición propuesta de anafilaxia.

Tabla 14.1

Criterios diagnósticos de la anafilaxia [17].

La anafilaxia es altamente probable cuando se cumple cualquiera de los tres criterios siguientes:

1. Inicio agudo de una enfermedad (de minutos a varias horas) que afecta a la piel, el tejido de las mucosas o ambos (p. ej., urticaria generalizada, prurito o rubefacción, inflamación de labios-lengua-úvula) **Y AL MENOS UNO DE LOS SIGUIENTES**
   a. Alteración respiratoria (p. ej., disnea, sibilancias, broncoespasmo, estridores, disminución del flujo espiratorio máximo, hipoxemia)
   b. Disminución de la presión arterial o síntomas asociados de disfunción de órganos finales (p. ej., hipotonía [colapso], síncope, incontinencia)
2. Dos o más de los siguientes, que se producen rápidamente después de la exposición *a un **posible** alérgeno para ese paciente* (de minutos a varias horas):
   a. Afectación de la piel-tejido de las mucosas (p. ej., urticaria generalizada, prurito-rubefacción, inflamación de labios-lengua-úvula)
   b. Alteración respiratoria (p. ej., disnea, sibilancias-broncoespasmo, estridores, disminución del FEM, hipoxemia)
   c. Disminución de la PA o síntomas asociados de disfunción de órganos finales (p. ej., hipotonía [colapso], síncope, incontinencia)
   d. Síntomas digestivos persistentes (p. ej., dolor abdominal de tipo cólico, vómitos)
3. Disminución de la PA después de la exposición *a un alérgeno **conocido** para ese paciente* (de minutos a varias horas):
   a. Lactantes y niños: PA sistólica baja (para la edad) o una disminución mayor del 30% de la presión arterial sistólica[a]
   b. Adultos: PA sistólica < 90 mmHg o una disminución de más del 30% del valor basal del paciente

FEM, flujo espiratorio máximo; PA, presión arterial.

[a] PA sistólica baja en niños: 1 mes-1 año < 70 mmHg; 1-10 años < [70 mmHg + (2 × edad)]; 11-17 años < 90 mmHg.

Tabla 14.2

Clasificación de la gravedad de la anafilaxia.

Grado	Definido por
(1) *Leve* (piel y tejido subcutáneo, digestivo y/o respiratorio leve)	Rubefacción, urticaria, eritema periorbitario o angioedema, disnea leve, sibilancias y síntomas de las vías respiratorias altas, dolor abdominal leve y/o emesis
(2) *Moderado* (síntomas leves + características que indican síntomas respiratorios, cardiovasculares o digestivos moderados)	Disfagia notable, ronquera y/o estridores, disnea, sibilancias y retracciones, dolor abdominal de tipo cólico, vómitos y/o diarrea recurrentes y/o mareo leve
(3) *Grave* (hipoxia, hipotensión o alteraciones neurológicas)	Cianosis o $SpO_2 \leq 92\%$ en cualquier etapa, hipotensión, confusión, colapso, pérdida del conocimiento o incontinencia

Prevalencia

No se conoce la prevalencia de la anafilaxia porque, a diferencia de muchos trastornos, no es obligatorio informar de este tipo de reacciones a ningún registro nacional. Además, es probable que muchos casos se diagnostiquen erróneamente [19,20]. También contribuye a esta falta de datos científicos el hecho de que muchos pacientes que experimentan una reacción anafiláctica leve reconocen la relación causal con un alimento específico, se automedican y simplemente tratan de evitar ese alimento en lugar de consultar con un médico.

En un estudio retrospectivo, Yocum y Khan [21] revisaron todos los casos de anafilaxia tratados en el departamento de urgencias de la Mayo Clinic (EE. UU.) durante un período de 3,5 años. Se revisaron los registros de todos los pacientes que habían experimentado síntomas respiratorios obstructivos y/o síntomas cardiovasculares, y que además tenían evidencias de la liberación de mediadores alérgicos, por ejemplo, urticaria. En total se identificaron 179 pacientes; el 66% eran mujeres, el 49% eran atópicos y el 37% había sufrido una reacción inmediata al alérgeno responsable en el pasado. Se identificó una causa probable en 142 casos (tabla 14.3). Se descubrió que las reacciones alérgicas alimentarias eran la causa individual más frecuente de las reacciones anafilácticas fuera del hospital, más frecuentes que las reacciones a las picaduras de abejas y a los fármacos juntas. Un estudio de seguimiento para observar la incidencia de la anafilaxia en el Condado de Olmstead reveló un aumento del 26% de los casos de anafilaxia entre 1990 y 2000, y alrededor de un tercio de las reacciones se debían a alergia alimentaria [22]. Las reacciones anafilácticas alimentarias representan más de la mitad de las reacciones anafilácticas de los niños tratados en las salas de urgencias, y están causadas con más frecuencia por los cacahuetes, los frutos secos, la leche, el pescado o el marisco. Pumphrey [23] y Moneret-Vautrin [24] informaron de hallazgos similares en el Reino Unido y Francia, respectivamente. En Italia, Novembre observó que la alergia alimentaria era responsable de aproximadamente la mitad de los episodios graves de anafilaxia en los niños tratados en las salas de urgencias [25], y un estudio de los niños en edad preescolar y en edad escolar del sur de Australia reveló una tasa de anafilaxia alimentaria, según informaron los padres, de 0,43 por cada 100 niños en edad escolar, lo que representa más de la mitad de todos los casos de anafilaxia en este grupo de edad [26]. Del mismo modo, el Canadian Pediatric Surveillance Program informó de que la causa del 81% de los casos de anafilaxia en los niños era la alimentación [27]. En un estudio más reciente realizado en Australia, de 526 niños con reacciones alérgicas generalizadas que acudieron a los servicios de urgencias, a 57 se les diagnosticó anafilaxia. Esto representa una incidencia de 9,3 por 1.000 visitas a urgencias por reacciones alérgicas generalizadas y una incidencia de la anafilaxia de 1 por 1.000 [28]. Liew et al. observaron una incidencia de ingresos hospitalarios por anafilaxia

alimentaria de alrededor de 6/100.000 habitantes en 2005, un aumento del 350% en los últimos 11 años [10]. En una serie similar de 304 adultos que acudieron a un servicio de urgencias en la misma ciudad durante un período de 1 año, a 162 se les diagnosticó una reacción alérgica aguda, y a 142, anafilaxia, de los cuales a 60 se les diagnosticó anafilaxia grave y uno murió; la incidencia de presentación de anafilaxia fue de 1 por 439 [29].

Tabla 14.3

Estudio retrospectivo de 3 años de los casos de anafilaxia que se produjeron fuera del hospital tratados en el servicio de urgencias de la Mayo Clinic [7].

Etiología supuesta de la anafilaxia	Número	Porcentaje (%)
Alimentos	59	33
Idiopática	34	19
Himenópteros	25	14
Fármacos	23	13
Ejercicio	12	7
Otros	8	4
Diagnósticos falsos	18	10
Alimentos relacionados en 18 pacientes a los que se les realizaron pruebas cutáneas:		
Cacahuetes	4	
Cereales	6	
Huevos	2	
Frutos secos	9	
Leche	2	

Yunginger et al. publicaron el primero de varios informes sobre la anafilaxia alimentaria mortal en 1988; observaron siete casos de anafilaxia mortal tras un período de evaluación de 16 meses [5]. En todos los casos, excepto, quizá, en uno, las víctimas habían ingerido sin saberlo un alimento que había provocado una reacción alérgica anterior. Del mismo modo, se produjeron seis reacciones anafilácticas alimentarias mortales y siete casi mortales en niños (edad, 2-17 años) en tres áreas metropolitanas en conjunto durante un período de 14 meses [6]. Se observaron los factores de riesgo comunes en estos casos: todos los pacientes tenían asma (aunque generalmente bien controlada); todos los pacientes desconocían que estaban ingiriendo el alimento alérgeno; todos los pacientes habían sufrido reacciones alérgicas antes causadas por ese alimento, aunque en la mayoría de los casos los síntomas habían sido mucho más leves, y todos los pacientes tuvieron síntomas inmediatos y alrededor de la mitad experimentaron un período de quiescencia antes de un colapso respiratorio grave. En estas dos primeras series, ninguno de los pacientes que murieron recibió adrenalina de inmediato, sin embargo, tres pacientes con reacciones casi mortales recibieron adrenalina en los primeros 15 min después de aparecer los síntomas y aun así se produjo colapso respiratorio e hipotensión, que requirieron apoyo con

ventilación mecánica y vasopresores de 12 h a 3 semanas. En ninguno de estos pacientes estudiados había aumentado significativamente la triptasa sérica.

En dos informes de Bock et al. [7,8] se evaluaron 63 casos de anafilaxia alimentaria mortal. Al igual que en la serie anterior, los cacahuates y los frutos secos fueron responsables de más del 90% de las víctimas mortales, pero en el segundo informe, la leche causó 4 de 31 muertes. En estas series, todos menos dos de los pacientes sabían que tenían asma y la mayoría de los individuos no tenían adrenalina disponible en el momento de la reacción mortal. Sin embargo, de los 63 casos acumulativos de anafilaxia alimentaria mortal estudiados, seis individuos (~ 10%) habían recibido adrenalina de forma oportuna, pero no respondieron. En una serie anterior de 48 casos mortales revisados por Pumphrey, tres pacientes (~ 6%) fallecieron a pesar de recibir adrenalina de un kit de autoadministración de forma adecuada cuando empezó la reacción [23].

Parece que la incidencia de la anafilaxia alimentaria provocada por el ejercicio está aumentando, posiblemente debido a la creciente popularidad del ejercicio durante la última década. Se han descrito dos tipos de esta forma de anafilaxia: reacciones después de la ingestión de determinados alimentos (p. ej., huevos, apio, marisco, trigo) [16,17,30-38] y, con muy poca frecuencia, reacciones tras la ingestión de cualquier alimento [39,40]. La anafilaxia se produce cuando un paciente hace ejercicio en las 2-4 h siguientes tras la ingestión de un alimento, pero de otro modo el paciente puede ingerir el alimento sin ninguna reacción aparente y puede hacer ejercicio sin ninguna reacción aparente siempre y cuando no haya ingerido el alimento específico (o cualquier alimento en el caso de las reacciones inespecíficas) en las últimas horas. Este trastorno es dos veces más frecuente en las mujeres, y más del 60% de los casos se producen en personas de menos de 30 años de edad. En un estudio de 199 individuos que experimentaron anafilaxia provocada por el ejercicio, la ingestión de alimentos en un plazo de 2 h desde el ejercicio se consideró un factor para el desarrollo de las crisis en el 54% de los casos [31]. Más recientemente, se han observado varios casos de anafilaxia alimentaria provocada por el ejercicio y del ácido acetilsalicílico [41-43]. Generalmente, los síntomas comienzan con una sensación de prurito generalizado que progresa hasta urticaria y eritema, obstrucción respiratoria y colapso cardiovascular. En los pacientes con anafilaxia alimentaria provocada por el ejercicio, las pruebas intraepidérmicas del alimento suelen ser positivas y a veces estos pacientes tienen antecedentes de una alergia «superada» al alimento causal cuando eran más jóvenes. Como se analiza más adelante, el tratamiento específico de este trastorno implica la identificación de los alimentos que causan la reacción, es decir, provocación alimentaria oral doble ciega, controlada con placebo (PAODCCP), con ejercicio.

Parece que existen varios factores que predisponen a un individuo a la anafilaxia alimentaria, como antecedentes personales de atopia, antecedentes familiares de atopia, la edad y la exposición dietética. Los pacientes atópicos

con asma tienen más riesgo de desarrollar reacciones alérgicas alimentarias más graves [6-9,44-46]. En los informes de Yunginger et al. [5], Sampson et al. [6] y Bock et al. [7,8], la mayoría de los individuos eran muy atópicos, y todos tenían antecedentes de asma. Aunque según los informes la atopia no predispone a los individuos a un mayor riesgo de anafilaxia, tiende a predisponerlos a reacciones más graves. En general, se cree que las personas heredan la capacidad de producir IgE específica del antígeno de las proteínas de los alimentos y que la hipersensibilidad a un alimento específico no se hereda. Sin embargo, en un informe de evaluación de gemelos con alergia a los cacahuetes, hubo una tasa significativa de concordancia de la alergia a los cacahuetes entre los gemelos monocigóticos en comparación con los gemelos dicigóticos, lo que indica claramente que hay una influencia genética importante en la herencia de la alergia a los cacahuetes [47].

La edad puede ser un factor en la predisposición de un individuo a la anafilaxia alimentaria. La prevalencia de la alergia alimentaria parece mayor en los primeros 2 años de vida y disminuye con la edad [48]. En consecuencia, la exposición a ciertos alimentos durante el primer año (p. ej., leche de vaca, huevo, soja, trigo y cacahuetes [como la mantequilla de cacahuete en EE. UU.]) aumenta la probabilidad de sensibilización. Las reacciones alérgicas a la leche, el huevo, la soja y el trigo suelen «superarse» con la edad [48,49]. Generalmente, la alergia a la leche aparece en el primer año de vida, y la mayoría de los lactantes «superan» su hipersensibilidad a los 7-8 años de edad [50-52]. Aunque la mayoría de las hipersensibilidades alimentarias se superan durante la infancia, la sensibilidad alimentaria a los cacahuetes, los frutos secos, el ajonjolí, el pescado y el marisco suele persistir hasta la edad adulta [48,53]. Solo alrededor del 20% de los niños a los que se les ha diagnosticado alergia al cacahuete al principio de sus vidas superan esta alergia [54,55], y aproximadamente el 10% superan la alergia a los frutos secos [56].

La exposición alimentaria puede influir de varias formas en la aparición de anafilaxia alimentaria. Las personas de diferentes poblaciones y nacionalidades pueden consumir más cantidad de ciertos alimentos, y el aumento de la exposición puede dar lugar a un aumento de la prevalencia de la alergia a alimentos específicos. En EE. UU., la alergia al cacahuete es una de las alergias alimentarias más frecuentes [57,58]. Los estadounidenses consumen varias toneladas de cacahuetes al día (FDA, 1986). En contraste, en los países escandinavos, donde se consume mucho pescado, la incidencia de reacciones alérgicas al bacalao es alta (FDA, 1986). Las alergias al arroz y al trigo sarraceno son bastante infrecuentes en EE. UU., pero no en Japón, donde estos alimentos se consumen mucho [59].

Etiología

Alimentos

Existe información sobre una gran variedad de alimentos que pueden precipitar una reacción anafiláctica. La lista de alimentos que pueden producir una reacción anafiláctica es ilimitada y, en teoría, cualquier proteína alimentaria es capaz de causar una reacción anafiláctica. Como se indica en la tabla 14.4, ciertos alimentos tienden a citarse con más frecuencia como la causa de la anafilaxia, aunque cualquier alimento puede producirla. Los alimentos que suelen ser responsables de las reacciones anafilácticas son los cacahuetes (y, en menor medida, otras legumbres, como la soja, los altramuces, las lentejas, los guisantes, los garbanzos), el pescado (p. ej., bacalao, pescado blanco, salmón), el marisco (gambas, langostas, cangrejos, vieiras, ostras), los frutos secos (avellanas, anacardos, pistachos, nueces, nueces pecanas, castañas, almendras), la leche de vaca, los huevos, las frutas (plátano, kiwi), las semillas (semillas de sésamo, mostaza) y los cereales o granos (trigo, arroz, centeno, mijo, trigo sarraceno) [15]. Parece que la potencia de los alimentos en particular para inducir una reacción anafiláctica varía, y también depende de la sensibilidad del individuo. En general, para algunos alimentos, como los cacahuetes, cantidades de microgramos pueden ser suficientes para provocar una reacción.

Tabla 14.4

Alimentos que participan con más frecuencia en la anafilaxia alimentaria.

Cacahuetes	
Frutos secos	Avellanas, nueces, anacardos, pistachos, castañas
Pescado	Atún con menos frecuencia
Marisco	Gambas, cangrejo, langosta, ostras, vieiras
Leche de vaca	Leche de cabra
Huevos de gallina	
Semillas	Semillas de algodón, semillas de sésamo, piñones, semillas de girasol
Leguminosas	Soja, guisantes, judías pintas, garbanzos, judías verdes
Frutas	Plátano, kiwi
Cereales	Trigo, cebada, avena, trigo sarraceno
Patatas	

Teóricamente, la exposición y la sensibilización previas a los alérgenos alimentarios deben preceder a la reacción anafiláctica inicial. Sin embargo, ha habido numerosos informes de reacciones anafilácticas que se han producido después de la primera exposición conocida a una sustancia alimentaria. En una serie de niños alérgicos a los cacahuetes y los frutos secos, un número significativo de estos pacientes reaccionaron en su primera exposición conocida a estos alimentos [60,61]. Varias posibilidades pueden explicar esta aparente paradoja: los lactantes pueden sensibilizarse a los alimentos que entran en la leche materna durante la lactancia; la sensibilización puede

ocurrir después del contacto del alérgeno con la piel en los lactantes con dermatitis atópica [62,63]; la sensibilización puede producirse después de la exposición a un antígeno alimentario desconocido (p. ej., la leche de fórmula que se administra durante la noche en la sala de neonatología, alimentos administrados por otros cuidadores [como la niñera o los abuelos] o alimentos contenidos en otros productos que no se sospecha que contienen el antígeno en cuestión), y la sensibilización puede producirse debido a la sensibilización cruzada a un alérgeno similar (p. ej., la alergia al kiwi o al plátano en las personas sensibles al látex) [64]. Algunos datos indican que puede producirse sensibilización intrauterina [65].

Aditivos alimentarios

Aunque suele sospecharse que los aditivos alimentarios provocan reacciones anafilácticas, muy pocos de ellos se ha demostrado que provoquen estas reacciones. Uno de los informes iniciales contiene datos detallados sobre un paciente atópico, no asmático, que experimentó una reacción anafiláctica después de consumir un alimento en un restaurante, que contenía cantidades importantes de bisulfito sódico [66]. Se demostró la presencia de IgE específica para el bisulfito sódico mediante pruebas cutáneas y la transferencia de la anafilaxia cutánea pasiva, y una provocación alimentaria oral causó prurito en los oídos y los ojos, náuseas, calor, tos, opresión en la garganta y eritema de los hombros. Estos síntomas se resolvieron tras el tratamiento con adrenalina. Ha habido otros informes de casos dispersos en la bibliografía que confirman la anafilaxia inducida por el sulfito [67,68]. Varios aditivos naturales se han relacionado con las reacciones anafilácticas, como el achiote, el psilio y la goma guar [67-71].

Características clínicas

La característica distintiva de las reacciones anafilácticas alimentarias es la aparición de los síntomas en cuestión de segundos a minutos después de la ingestión del alimento alérgeno. El curso temporal del aspecto y la percepción de los síntomas y signos difiere entre los individuos. Casi invariablemente, al menos algunos de los síntomas comenzarán en la primera hora después de la exposición. En general, cuanto más tarde aparecen los signos y síntomas anafilácticos, menos grave es la reacción. Cerca del 10-30% de los pacientes experimentan una reacción bifásica [6,72-74], en la que suelen manifestar los síntomas clásicos al principio, después parece que se recuperan (y pueden volverse asintomáticos) y más adelante recurren los síntomas importantes, con frecuencia catastróficos, y pueden ser más resistentes al tratamiento estándar. El período de quiescencia intermedio puede durar hasta 1-3 h. En el informe de Sampson et al., tres de los siete pacientes con anafilaxia casi mortal experimentaron anafilaxia prolongada, con síntomas que duraron 1-21 días [6]. La mayoría de los informes indican que la administración de

adrenalina al principio en el transcurso de la anafilaxia es la mejor opción para conseguir un pronóstico favorable [75], pero no hay datos que indiquen que el momento en el que se administra la adrenalina afecte a la prevalencia de los síntomas bifásicos o prolongados [72]. Además, hay que señalar que en alrededor del 5-10% de los casos en los que los pacientes han recibido una inyección inicial de adrenalina de forma oportuna, la anafilaxia sigue causando la muerte [7,8]. Incluso con el tratamiento adecuado en un centro médico, en ocasiones infrecuentes es imposible invertir una reacción anafiláctica una vez que ha comenzado.

Generalmente, los síntomas de la anafilaxia están relacionados con los sistemas digestivo, respiratorio, cardiovascular y cutáneo [11]. Otros sistemas orgánicos pueden verse afectados, pero con mucha menos frecuencia. La secuencia de presentación de los síntomas y la gravedad varían de un individuo a otro. Además, un paciente que padece anafilaxia con más de un tipo de alimento puede experimentar una secuencia diferente de síntomas con cada alimento. Mientras que muchos pacientes desarrollan síntomas alérgicos similares en ocasiones posteriores después de la ingestión de un alérgeno alimentario, los pacientes con asma y alergia a los cacahuetes o los frutos secos parecen ser menos predecibles. Hay muchos casos de niños alérgicos a los cacahuetes que reaccionaron con síntomas mínimos cutáneos y digestivos cuando eran niños pequeños, y más tarde desarrollaron asma y experimentaron una reacción anafiláctica catastrófica después de la ingestión de cacahuetes durante la adolescencia.

Los primeros síntomas que se experimentan suelen afectar a la orofaringe. Los síntomas pueden comprender edema y prurito de los labios, la mucosa bucal, el paladar y la faringe [11,76,77]. Puede verse a los niños pequeños rascarse la lengua, el paladar, la parte anterior del cuello o los conductos auditivos externos (presumiblemente por el prurito referido de la faringe posterior). La evidencia de edema laríngeo comprende «*staccato* seco», tos ronca y/o afonía y disfagia. Los síntomas digestivos consisten en náuseas, vómitos, dolor abdominal de tipo cólico y diarrea. Generalmente, la emesis contiene grandes cantidades de mucosidad «viscosa». Los síntomas respiratorios pueden consistir en tos profunda y repetitiva, estridores, disnea y/o sibilancias. Los síntomas cutáneos de la anafilaxia pueden ser rubefacción, urticaria, angioedema y/o una erupción macular eritematosa. El desarrollo de síntomas cardiovasculares, junto con la obstrucción de las vías respiratorias, es el mayor problema en las reacciones anafilácticas. Aunque los síntomas cardiovasculares son menos frecuentes en las reacciones anafilácticas alimentarias que en la anafilaxia producida por picaduras de insectos o por fármacos, es importante reconocer los primeros síntomas y las complicaciones potenciales. Los síntomas asociados a la hipotensión pueden comprender náuseas, vómitos, diaforesis, disnea, hipoxia, mareos, convulsiones y colapso [78]. La extravasación de líquidos y la vasodilatación pueden dar lugar a una disminución del volumen de la sangre circulante hasta del 35% en 10 min [79]. Además, se ha observado disfunción cardíaca

asociada a alteraciones electrocardiográficas inespecíficas y normalidad de las arterias coronarias [80]. Por lo tanto, se recomienda colocar al paciente en posición supina (según tolerancia) y levantarle las piernas para evitar que se acumule sangre en las extremidades inferiores, y la reanimación con líquidos intensiva. De hecho, se ha descubierto que la postura erguida puede producir la muerte en casos de shock anafiláctico alimentario [81].

Otros signos y síntomas que se observan con frecuencia en la anafilaxia son prurito periocular y nasal, estornudos, diaforesis, desorientación, urgencia o incontinencia fecal o urinaria, y calambres uterinos (que se manifiestan como dolor en la parte inferior de la espalda similar al dolor «del parto»). Los pacientes suelen informar de una sensación de «muerte inminente». En algunos casos, la manifestación inicial de la anafilaxia puede ser la pérdida de la consciencia. La muerte puede sobrevenir en cuestión de minutos, pero se ha observado que se produce de días a semanas después de la anafilaxia [7,8,23], y las muertes tardías generalmente son el resultado de lesiones orgánicas que se han producido al principio en el curso de la anafilaxia.

Existen varios factores que parecen aumentar el riesgo de reacciones anafilácticas más graves. Los pacientes que toman β-bloqueantes o bloqueantes del calcio pueden ser resistentes a los regímenes terapéuticos estándar y, por lo tanto, tienen un mayor riesgo de anafilaxia grave [11,40,77-82]. Parece que los pacientes con asma tienen más riesgo de sufrir síntomas graves, como se ha señalado en varios informes sobre reacciones anafilácticas alimentarias mortales y casi mortales [6,7]. Se han observado resultados parecidos en pacientes con alergia a la picadura de insectos [83] y en pacientes que experimentan anafilaxia como resultado de la inmunoterapia [84,85]. En estos pacientes, se desarrolló broncoespasmo agudo junto con otros síntomas de anafilaxia.

La piel es el órgano más afectado en la anafilaxia, se producen síntomas cutáneos en más del 80% de los casos [11,73]. Sin embargo, hasta el 20% de los casos no presentan hallazgos de la piel, especialmente los niños con reacciones alimentarias [6,28]. En estos casos, el diagnóstico se establece por los antecedentes de alergia y la posible exposición, junto con los síntomas consistentes con los criterios 2 que figuran en la tabla 14.1. En algunos casos infrecuentes, se ha observado que la hipotensión es el síntoma principal de la anafilaxia. Estas situaciones podrían cumplir el tercer criterio si el paciente se había expuesto a un alérgeno conocido. La incidencia anual de la anafilaxia con alteraciones cardiovasculares es 8-10 por 100.000 habitantes [86,87]. En seis casos de anafilaxia alimentaria mortal [6], los síntomas iniciales se desarrollaron en 3-30 min, y los síntomas respiratorios graves, en 20-150 min. Se produjeron síntomas de las vías respiratorias bajas en seis de seis niños, del aparato digestivo en cinco de seis pacientes, y síntomas cutáneos solo en uno de cada seis niños. Nunca debe descartarse la anafilaxia basándose en la ausencia de síntomas cutáneos.

Diagnóstico

Si se utiliza el algoritmo que se presenta en la tabla 14.1, el diagnóstico de la anafilaxia debe ser muy evidente [17,18]. Los niños pequeños que se presentan con anafilaxia suelen tener síntomas cutáneos y digestivos [28], mientras que los adultos tienen síntomas cutáneos, respiratorios y cardiovasculares [80]. En muchos casos en los que intervienen alimentos, es evidente qué alimento ha provocado la reacción por la relación temporal entre la ingestión y la aparición de los síntomas. El paso inicial para determinar la causa de un episodio de anafilaxia es una anamnesis muy cuidadosa, especialmente cuando la causa del episodio no es sencilla [88,89]. Las preguntas específicas que deben realizarse comprenden el tipo y la cantidad de alimentos consumidos, la última vez que se ingirieron alimentos, el período de tiempo transcurrido entre la ingestión y el desarrollo de los síntomas, la naturaleza del alimento (cocinado o crudo), si se habían producido síntomas parecidos otras veces (y si el alimento en cuestión se había consumido en esas ocasiones) y si parece que participan otros factores desencadenantes, como el ejercicio, el alcohol o los AINE.

Básicamente, cualquier alimento puede precipitar una reacción anafiláctica, pero hay algunos alimentos específicos que parece que participan con más frecuencia en la etiología de las reacciones anafilácticas alimentarias: los cacahuetes, los frutos secos, la leche, el pescado y el marisco. En los casos en que la etiología de la reacción anafiláctica no es evidente, en la anamnesis sobre la dieta deben revisarse todos los ingredientes de la comida sospechosa, incluidos todos los posibles ingredientes ocultos o los aditivos alimentarios. Los alimentos que provocan la reacción pueden ser simplemente un contaminante (conocido o desconocido) de la comida. Por ejemplo, los cacahuetes o la mantequilla de cacahuete se añaden con frecuencia a las galletas, los caramelos, los pasteles o las salsas como el chile, los espaguetis y la salsa barbacoa. En los restaurantes chinos suelen utilizar mantequilla de cacahuete para «pegar» los extremos de los rollos de primavera, aceite de cacahuete prensado o «extruido» para cocinar, y el mismo recipiente para cocinar una variedad de comidas diferentes, por lo que se arrastran los contaminantes residuales. Otra causa infrecuente (pero no rara) de la contaminación de los alimentos tiene lugar durante el proceso de fabricación. Esta contaminación puede producirse con restos de pasta o masa que «se vuelven a trabajar» en el siguiente lote de pasteles o galletas, o en las plantas de procesado donde hay un cambio de producción de un producto al siguiente. Como ejemplo, una reacción a la mantequilla de almendra en un paciente alérgico al cacahuete dio lugar a una investigación que determinó que el 10% de la mantequilla de almendra que se producía en esa planta estaba contaminada con mantequilla de cacahuete (FDA, 1986). Esto ocurrió después de un cambio de producción en el proceso de fabricación de mantequilla de cacahuete a mantequilla de almendra. Otros ejemplos son los

polos helados que se fabrican en la misma línea que los helados de crema (leche), zumos de frutas envasados en cajas individuales donde se han envasado productos lácteos, postres sin leche envasados en plantas de productos lácteos [90], etc. Los alimentos con «aromas naturales» consignados en la etiqueta pueden contener un alérgeno insospechado, como, por ejemplo, caseína en el atún en conserva, los perritos calientes o la mortadela, soja en varios productos de panadería, etc. Sin embargo, la *Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act (FALCPA)*, promulgada en enero de 2006 en EE. UU., determinó que en las etiquetas de los alimentos que contengan cualquier cantidad de leche, huevo, cacahuetes, frutos secos, pescado, marisco, soja o trigo, debe declararse en un lenguaje sencillo, es decir, «leche» y no «caseinato sódico». La FALCPA ha conseguido que la lectura de las etiquetas para averiguar los ingredientes sea mucho más fácil para millones de estadounidenses. En los países de la Unión Europea se ha promulgado una legislación similar, y el sésamo se incluye en la lista de alimentos que deben declararse.

La alergia alimentaria puede desarrollarse a cualquier edad, aunque suele aparecer en los primeros 3 años de vida. No es infrecuente que se presente un paciente que ha tolerado un alimento (p. ej., las gambas) durante toda su vida y que en algún momento de su vida adulta ha experimentado una reacción alérgica importante después de consumir el alimento. Estos pacientes pueden experimentar un episodio inminente sin previo aviso, pero no es infrecuente que en el interrogatorio detallado describan algunos síntomas menores previos, como prurito bucal o náuseas y calambres. También es posible que la cocción o el procesamiento de algunos alimentos puedan eliminar, disminuir o incluso aumentar la alergenicidad.

Algunos trastornos pueden confundirse con la anafilaxia alimentaria. Entre estos problemas clínicos se encuentran la escombroidosis, la urticaria facticia y el colapso vasovagal. En ausencia de urticaria y angioedema, hay que considerar la arritmia, el infarto de miocardio, el angioedema hereditario, la aspiración de un bolo de comida, la embolia pulmonar y los trastornos convulsivos. Seguir el algoritmo de la tabla 14.1 debe permitir a los médicos identificar con precisión a los individuos con anafilaxia.

Cuando existe edema laríngeo, especialmente cuando se acompaña de dolor abdominal, debe tenerse en cuenta el diagnóstico de angioedema hereditario. En general, este trastorno tiene un inicio más lento, no incluye urticaria y suele haber antecedentes familiares de reacciones similares [91,92]. La mastocitosis generalizada produce rubefacción, taquicardia, prurito, cefalea, dolor abdominal, diarrea y síncope. La urticaria facticia puede producirse cuando los pacientes ingieren a propósito y en secreto una sustancia alimentaria a la que saben que son alérgicos.

En el síncope vasovagal, el paciente puede sufrir un colapso después de una inyección o una situación dolorosa o molesta. Generalmente, el paciente está pálido y se queja de náuseas antes del episodio sincopal, pero no se queja de prurito ni presenta cianosis. No se produce disnea y los síntomas se alivian

casi inmediatamente con el decúbito. La diaforesis profusa, el pulso lento y el mantenimiento de la presión arterial suelen completar el síndrome [93], pero se han observado asistolia y bradicardia asociadas a la extracción de sangre [94]. La hiperventilación puede causar dificultad para respirar y colapso. Por lo general, no se asocia a otros signos y síntomas de anafilaxia, excepto sensaciones de hormigueo periférico y peribucal.

Evaluación analítica

Las pruebas analíticas de los pacientes con una reacción anafiláctica deben dirigirse a identificar los anticuerpos IgE específicos para el alimento en cuestión. Los anticuerpos IgE pueden reconocerse *in vivo* mediante la pruebas intraepidérmicas. Aunque no es absoluta, una prueba intraepidérmica negativa es un excelente factor predictivo de una reacción alimentaria mediada por IgE negativa para el alimento sospechoso. Por el contrario, una prueba cutánea positiva no significa necesariamente que el alimento sea el elemento desencadenante, pero, en un paciente con antecedentes clásicos de anafilaxia por la ingestión de un alimento aislado y una prueba intraepidérmica positiva a ese alimento, parece que esta prueba analítica es un buen factor predictivo positivo de la reactividad alérgica. En los casos de anafilaxia provocada por el ejercicio dependiente del ácido acetilsalicílico o alimentaria, las pruebas intraepidérmicas realizadas después del ejercicio/ingestión de ácido acetilsalicílico mejoran en comparación con las pruebas realizadas antes en muchos pacientes [42].

Las pruebas cutáneas tienen algunas limitaciones que hay que conocer. Se especula que la respuesta de las pruebas cutáneas puede no ser positiva si se realizan poco después de la reacción anafiláctica debido a la anergia temporal. Aunque no se ha demostrado en la alergia alimentaria, este fenómeno se ha comprobado en la hipersensibilidad a los himenópteros después de una picadura de insecto [95]. Las causas posibles de los resultados falsos negativos de las pruebas intraepidérmicas son una técnica inadecuada, el uso concomitante de antihistamínicos o el uso de extractos de alimentos con potencial alérgeno reducido o inadecuado. En algunos alimentos, el procesamiento para obtener los extractos comerciales puede disminuir la antigenicidad [96]. Esto es especialmente cierto para algunas frutas y verduras, y en ocasiones para los mariscos. Sin embargo, si hay un alto índice de sospecha de que un alimento puede haber producido una reacción anafiláctica a pesar de que la prueba intraepidérmica es negativa, debe hacerse una prueba con el alimento natural utilizando el método «punción más punción» para garantizar la ausencia de anticuerpos IgE detectables [97]. Hay que tomar algunas precauciones cuando se realiza esta técnica, porque no se controla la cantidad de antígeno que hay en el dispositivo de punción, y también deben realizarse controles negativos apropiados.

Las pruebas cutáneas adecuadas están indicadas en todos los pacientes, aunque inicialmente puede evaluarse la medida *in vitro* de la IgE específica

de los alimentos. En muchos pacientes con anafilaxia es necesario realizar pruebas intraepidérmicas limitadas para confirmar la etiología de la reacción anafiláctica. En los casos de anafilaxia idiopática, las pruebas de punción más extensas a veces pueden ser útiles para hacer el diagnóstico [98]. El médico debe decidir cuántas pruebas cutáneas son prácticas y están justificadas, teniendo en cuenta el bajo rendimiento previsto de los resultados positivos en la anafilaxia idiopática y la importancia de descubrir la etiología de este trastorno grave.

A veces se realizan pruebas cutáneas intradérmicas después de las pruebas intraepidérmicas negativas en otras enfermedades alérgicas, pero la importancia diagnóstica de una prueba intradérmica positiva a un alimento después de una prueba intraepidérmica negativa no tiene beneficios clínicos [99], excepto en casos de anafilaxia retardada causada por la galactosa-α-1, 3-galactosa de la carne roja [100,101]. Se han documentado reacciones anafilácticas mortales después de las pruebas cutáneas intradérmicas para alimentos [84,102], por lo que hay que tomar precauciones especiales si se han realizado pruebas intradérmicas (si se han terminado). **Bajo ninguna circunstancia debe hacerse una prueba cutánea intradérmica antes de realizar una prueba intraepidérmica.** En los casos en que se sospeche hipersensibilidad extrema, pueden estar justificados abordajes alternativos, como diluir más el extracto del alimento antes de las pruebas intraepidérmicas o el uso de una prueba de la IgE específica del alimento *in vitro,* por ejemplo, UniCAP®. Parece que el UniCAP System es ligeramente más sensible que el RAST estándar antiguo. En varios estudios, se han establecido las curvas predictivas y los puntos de decisión diagnósticos utilizando el UniCAP System para predecir una provocación alimentaria oral positiva para al menos la leche, el huevo y el cacahuete [103-105]. En la actualidad, no existe una prueba analítica para predecir la posible gravedad de una reacción alérgica. En un estudio en el que se investigó la unión de la IgE de pacientes con alergia a los cacahuetes a los epítopos alérgenos de los cacahuetes, se demostró que los individuos con uniones a un gran número de epítopos (diversidad de epítopo) tendían a tener reacciones más graves que los que tenían uniones con menos epítopos [106].

La activación masiva de los mastocitos durante la anafilaxia produce un aumento espectacular de la histamina en el plasma y, un poco más tarde, un aumento de la triptasa sérica en el plasma [107,108]. La histamina plasmática aumenta en los primeros minutos de una reacción y generalmente permanece así solo durante unos minutos, se necesitan técnicas especiales para su obtención y se descompone a no ser que la muestra de plasma se congele inmediatamente. Por lo tanto, medir la histamina plasmática para documentar la anafilaxia es poco práctico, excepto en situaciones de investigación. Todavía no se ha demostrado si medir la metilhistamina urinaria puede ser útil para documentar la anafilaxia. La triptasa sérica aumenta durante la primera hora y puede permanecer así durante muchas horas. Es bastante estable a temperatura ambiente y se puede obtener a partir

de muestras post mórtem [108]. Se ha observado que la triptasa total está muy elevada en algunos casos de anafilaxia provocada por picaduras de abeja o por fármacos [108], pero en varios estudios recientes se ha descubierto que aumenta con menos frecuencia que la histamina plasmática [88,109,110,107]. Desafortunadamente, la triptasa total no suele aumentar en la anafilaxia alimentaria [6,40]. La β-triptasa madura es un mejor indicador de la activación de los mastocitos, y si la prueba para la β-triptasa se vuelve más disponible, puede llegar a ser un mejor indicador de la anafilaxia que la triptasa total [88]. Otros mediadores que se están evaluando por su posible uso como marcadores analíticos de la anafilaxia son la carboxipeptidasa y el factor activador de plaquetas (PAF) [88,111,112]. En un estudio reciente se observó que las concentraciones de PAF aumentaron en el 20, el 66,7 y el 100% de los pacientes con reacciones anafilácticas leves, moderadas y graves, respectivamente, mientras que los valores de la histamina aumentaron del 40 al 57 y al 70%, y los de la triptasa del 0 al 60% a través de los tres grados de anafilaxia [112].

Las PAODCCP son la «técnica de referencia» para el diagnóstico de la alergia alimentaria, pero están contraindicadas en los pacientes con antecedentes inequívocos de anafilaxia tras la ingestión aislada de un alimento para el que tienen evidencias de anticuerpos IgE significativos [40,111]. Sin embargo, si el paciente consumió varios alimentos y las pruebas cutáneas son positivas para varios alimentos, es esencial que se identifique el alimento responsable. Algunos pacientes sufren reacciones anafilácticas repetidas porque los médicos asumieron incorrectamente que habían identificado el alimento responsable [6]. Los niños pequeños que sufren reacciones anafilácticas a alimentos distintos de los cacahuetes, los frutos secos, el pescado y los mariscos pueden superar su reactividad clínica más adelante, por lo que una provocación alimentaria oral pueden estar justificada tras un largo período de eliminación de los alimentos sin antecedentes de reacciones a ingestiones accidentales.

Tratamiento

El tratamiento de la anafilaxia alimentaria puede subdividirse en tratamiento agudo y a largo plazo. Aunque los médicos pasan horas preparándose para el tratamiento de una crisis aguda, las medidas a largo plazo son las que ofrecen la mejor calidad de vida para los pacientes con alergia alimentaria.

Tratamiento agudo

Si una reacción anafiláctica alimentaria no se trata inmediatamente, puede producirse la muerte [5-8] (tabla 14.5). Los datos de la revisión de las reacciones anafilácticas mortales provocadas por la picadura de abeja indican que, cuanto más se retrasa el tratamiento inicial, mayor es la incidencia de complicaciones y la mortalidad [113]. Aunque la adrenalina es claramente el fármaco de primera elección para el tratamiento de la anafilaxia, un estudio multicéntrico de las visitas al servicio de urgencias en EE. UU. debidas a las alergias reveló que solo el 16% de los 678 pacientes que acudieron a este servicio con reacciones alérgicas alimentarias agudas recibieron adrenalina. Incluso en el grupo de pacientes en los que se confirmó la anafilaxia (51%), solo se administró adrenalina al 22% [114]. Antes del tratamiento inicial debe realizarse una evaluación rápida para determinar el alcance y la gravedad de la reacción, la adecuación de la oxigenación, el gasto cardíaco y la perfusión tisular, los fármacos que pueden causar confusión (p. ej., β-bloqueantes) y la causa probable de la reacción [40,111]. El paciente debe colocarse en posición supina, con las piernas levantadas, si lo tolera, para ayudar a mantener la perfusión y la presión arterial adecuadas [81]. El tratamiento inicial debe dirigirse a mantener una vía respiratoria eficaz y el sistema circulatorio. El primer paso del tratamiento agudo de la anafilaxia es la inyección intramuscular de 0,01 ml/kg de adrenalina acuosa 1:1.000 (dosis máxima de 0,3-0,5 ml o 0,3-0,5 mg). La administración intravenosa de adrenalina puede causar arritmias mortales o infarto de miocardio, especialmente en los adultos, y debe reservarse para la hipotensión resistente que requiere reanimación cardiopulmonar [115]. En los pacientes con síntomas pulmonares, debe administrarse oxígeno complementario.

Tabla 14.5

Tratamiento agudo de la anafilaxia.

Evaluación rápida de	Magnitud y gravedad de los síntomas Adecuación de la oxigenación, el gasto cardíaco y la perfusión tisular, fármacos que pueden causar confusión Posible causa de la reacción
Tratamiento inicial	**Adrenalina:** 0,01 mg/kg/dosis hasta 0,3-0,5 mg i.m. hasta 3 veces cada 15-20 min (ampolla de adrenalina: 1:1.000) Oxígeno: 40-100% con mascarilla Colocar al paciente en decúbito supino con las piernas levantadas, si lo tolera Líquidos intravenosos: 30 ml/kg de cristaloides hasta 2 l (o más, dependiendo de la presión arterial y la respuesta a los fármacos)
Fármacos	Salbutamol nebulizado: puede ser continuo

secundarios	Antihistamínicos: antagonistas H_1 (difenhidramina: 1 mg/kg hasta 75 mg; cetiricina: 0,25 mg/kg hasta 10 mg) Antagonistas H_2 (cimetidina: 4 mg/kg hasta 300 mg; ranitidina: 1-2 mg/kg hasta 150 mg) Corticoesteroides (metilprednisolona): 1-2 mg/kg/dosis Dopamina: para la hipotensión resistente a la adrenalina (2-20 μg/kg/min) Noradrenalina: para la hipotensión resistente a la adrenalina Glucagón (5-15 μg/min): para la hipotensión resistente a la adrenalina y la noradrenalina; especialmente en pacientes que toman β-bloqueantes
Alta	Plan y fármacos de urgencias Cita para evaluar la causa, si no se conoce

Con el fin de garantizar que los pacientes reciben adrenalina tan pronto como sea posible, es importante que ellos, sus familiares y otros cuidadores reciban formación sobre la autoadministración de adrenalina. Existen jeringas precargadas con adrenalina disponibles y hay que proporcionárselas a los pacientes con riesgo de anafilaxia alimentaria, es decir, a los pacientes con antecedentes de una reacción anafiláctica previa, y a los pacientes con asma y alergia alimentaria, sobre todo si son alérgicos a los cacahuetes, los frutos secos, el pescado o el marisco. Existen distintos autoinyectores de adrenalina disponibles en EE. UU., Europa y Asia, y se han diseñado principalmente para una única inyección intramuscular. Todo se consigue con dos dosis: 0,3 mg para los que pesan más de 28 kg y 0,15 mg para los que pesan menos de 28 kg. Generalmente, en los niños se aumenta a la dosis a 0,3 mg cuando alcanzan un peso de 23-28 kg [40], dependiendo de la gravedad de las reacciones anteriores. Puesto que para los padres y los cuidadores intentar medir y administrar adrenalina de un vial es muy poco preciso [116], suele utilizarse una dosis de adrenalina de 0,15 mg en los niños pequeños que pesan 8 kg o más. En los niños que han sufrido síntomas graves antes, la dosis debe aumentarse a 0,3 mg antes que en los que tienen antecedentes de reacciones más leves. Puesto que la mayoría de los autoinyectores solo contienen una dosis, pueden prescribirse dos autoinyectores a los pacientes que han sufrido una reacción anafiláctica anterior, o que son de alto riesgo y no tienen fácil acceso a un centro médico. Es imprescindible que el paciente y/o sus familiares practiquen con dispositivos de entrenamiento adecuados para asegurar su capacidad de utilizar el dispositivo con soltura en caso de urgencia. También hay que dejar claro a los pacientes que estos dispositivos precargados tienen una vida útil de 1 año y, por lo tanto, deben renovarse cada año.

Las preparaciones de liberación sostenida de adrenalina no son un tratamiento adecuado para la anafilaxia aguda. Aunque en el pasado se recomendó la adrenalina inhalada (nebulizada o mediante un inhalador de dosis medida) [117], en un estudio realizado por Simon et al. se demostró que la mayoría de los niños y los adolescentes no pueden inhalar suficiente adrenalina para conseguir concentraciones sistémicas adecuadas [118,119]. Dosis menores pueden ser beneficiosas para invertir el edema laríngeo o el broncoespasmo persistente.

Una vez que se ha administrado la adrenalina, otras modalidades de tratamiento pueden ser beneficiosas. Los estudios indican que la combinación de un antihistamínico H_1 (es decir, 1 mg/kg de difenhidramina hasta 75 mg, por vía intramuscular o por vía intravenosa) y un antihistamínico H_2 (es

decir, 4 mg/kg hasta 300 mg de cimetidina), por vía intravenosa, puede ser más eficaz que cualquiera de ellos si se administra solo [77,120]. Ambos antagonistas de la histamina deben infundirse lentamente si se administran por vía intravenosa, ya que la infusión rápida de difenhidramina se asocia a arritmias y la cimetidina a caídas de la presión arterial. Todavía no se ha establecido la función de los corticoesteroides en el tratamiento de la anafilaxia [40,121]. Sin embargo, la mayoría de los expertos recomiendan la administración de prednisona (1 mg/kg por vía oral) para los episodios de leves a moderados de anafilaxia y metilprednisolona (1-2 mg/kg por vía intravenosa) para la anafilaxia grave en un intento de modular la respuesta de fase tardía [11]. Debe asumirse que los pacientes que han estado recibiendo tratamiento con glucocorticoides por otras razones tienen supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y hay que administrarles dosis de estrés de hidrocortisona por vía intravenosa durante la reanimación. Si las sibilancias son prominentes, se recomienda un β-adrenérgico en aerosol (p. ej., salbutamol) de manera intermitente o continua, dependiendo de los síntomas del paciente y de la disponibilidad de la monitorización cardíaca. La aminofilina intravenosa también puede ser útil para los síntomas respiratorios resistentes. La adrenalina en aerosol puede ser útil para prevenir el edema de las vías respiratorias altas potencialmente mortal; sin embargo, aproximadamente en el 10% puede ser necesaria una traqueotomía para prevenir la obstrucción laríngea mortal [122]. La hipotensión, debido a un cambio del líquido desde el espacio intravascular al espacio extravascular, puede ser grave y resistente a la adrenalina y los antihistamínicos. Colocar al paciente en decúbito (si lo tolera) con las piernas levantadas mejora inmediatamente el retorno cardiovascular [123]. Dependiendo de la presión arterial, con frecuencia es necesario infundir rápidamente grandes volúmenes de cristaloides (p. ej., solución de lactato de Ringer o solución salina normal) para invertir el estado hipotenso [124]. Una alternativa a la solución de cristaloides el coloide hidroxietilalmidón. Los niños pueden necesitar hasta 30 ml/kg de cristaloides durante la primera hora [125] y los adultos hasta 2 l [80] durante la primera hora para controlar la hipotensión. Los pacientes que toman β-bloqueantes pueden requerir volúmenes mucho más grandes (p. ej., 5-7 l) de líquido antes de que la presión se estabilice [126].

Aunque la adrenalina y los líquidos son la base del tratamiento de la hipotensión, puede ser necesario el uso de otros fármacos vasopresores [40,77]. La administración de dopamina a una velocidad de 2-20 μg/kg/min mientras se vigila cuidadosamente la presión arterial puede salvar la vida. Además, administrar 1-5 mg de glucagón en forma de bolo seguido de una infusión de 5-15 μg/min ajustada según la respuesta clínica puede ser útil en los casos resistentes o en los pacientes que toman β-bloqueantes. Todavía no se ha determinado cuál es el mejor abordaje para el tratamiento de los pacientes que sufren anafilaxia mientras toman β-bloqueantes. Si se han utilizado β_1- y β_2-bloqueantes combinados (p. ej., propranolol), puede ser posible administrar adrenalina por su actividad α-adrenérgica e isoproterenol

en un intento de superar el β-bloqueo. Puesto que los pacientes pueden experimentar una respuesta bifásica, todos los pacientes deben vigilarse durante un mínimo de 4 h, más en los casos de anafilaxia más grave [40].

Aunque es controvertido, algunos expertos defienden el uso de carbón activado en un intento de evitar una mayor absorción de los alérgenos alimentarios en el intestino [127]. Sin embargo, el volumen requerido y el sabor desagradable suelen impedir que los pacientes tomen las cantidades adecuadas, y las consecuencias de la aspiración son graves. Otros indican que hay que intentar vaciar el estómago, si no se ha producido ya el vómito, mediante lavado gástrico cuando se han ingerido grandes cantidades del alérgeno. Todavía no se ha demostrado si estas medidas son beneficiosas o no para mejorar la anafilaxia alimentaria.

Los pacientes que tienen riesgo de anafilaxia alimentaria deben llevar información médica sobre su trastorno disponible en todo momento, por ejemplo, una pulsera o collar MedicAlert®. Esta información puede salvarles la vida, porque acelerará el diagnóstico y el tratamiento adecuado cuando sufran una reacción anafiláctica.

Tratamiento a largo plazo

La naturaleza potencialmente mortal de la anafilaxia hace que la prevención sea la piedra angular del tratamiento (tabla 14.6). Si el alérgeno alimentario causal no está claramente definido, debe iniciarse inmediatamente una evaluación para determinar la etiología y poder evitar que se produzca un nuevo episodio mortal, como se ha analizado anteriormente. El foco central de la prevención de la anafilaxia alimentaria requiere la identificación adecuada y la evitación dietética completa del alérgeno alimentario específico [11,40], sobre todo para los que tienen más riesgo de anafilaxia, como se ha mencionado antes. Es imprescindible un proceso educativo para garantizar que el paciente y los familiares entienden cómo evitar todas las formas del alérgeno alimentario y la posible gravedad de una reacción si el alimento se consume inadvertidamente. La *Food Allergy Research and Education* es una organización sin ánimo de lucro estadounidense (http://www.foodallergy.org) que puede ayudar a proporcionar a los pacientes información sobre cómo evitar los alérgenos alimentarios y que tiene varios programas para los colegios y los padres de niños con alergias alimentarias y anafilaxia. Debe prescribirse adrenalina autoinyectable, y hay que enseñar a los pacientes o a los padres a utilizar correctamente estos dispositivos.

Tabla 14.6

Tratamiento a largo plazo de la anafilaxia alimentaria.

Identifique positivamente los alimentos que provocaron la

reacción anafiláctica
Eduque al paciente, la familia y/o los cuidadores sobre cómo evitar cualquier exposición al alérgeno alimentario
Proporcione al paciente de riesgo adrenalina inyectable y enséñele bien cuándo y cómo utilizar este fármaco (es decir, practique con un autoinyector de entrenamiento)
Proporcione al paciente un antihistamínico líquido (difenhidramina o hidroxicina) y enséñele cuándo y cómo utilizar este fármaco
Establezca un ***plan de urgencia*** formal en caso de una reacción: uso correcto de los «fármacos de urgencia», traslado al centro de urgencias más cercano (con capacidad para la reanimación y la colocación de sondas endotraqueales)

No es infrecuente que los pacientes que han experimentado una reacción alérgica alimentaria previa muestren después alguna medida de evitación instintiva, que puede caracterizarse por aversión extrema al sabor o incluso el olor del alimento responsable. Se requiere una función muy proactiva para que la persona sensibilizada evite por completo un alimento que le ha provocado una reacción anafiláctica anterior. Para muchos, esto puede requerir incluso la eliminación total de ese alimento del hogar familiar. Las medidas educativas deben dirigirse al paciente, su familia y el personal del colegio, y otros cuidadores o compañeros de trabajo, para que entiendan la gravedad potencial y el alcance del problema. Si un paciente consume comida preparada fuera del hogar, siempre tiene que ser muy cauteloso y no debe dudar en hacer preguntas muy específicas y detalladas sobre los ingredientes de los alimentos que tiene la intención de consumir. Desafortunadamente, no es infrecuente que los pacientes que cenan en restaurantes ingieran un alimento que se les aseguró que no había en la comida que estaban comiendo.

Aunque los cambios en las leyes de etiquetado de los alimentos en EE. UU. y Europa han simplificado mucho la lectura de las etiquetas para las personas con alergias alimentarias, aún existen varios problemas. Estos problemas se clasifican en cuatro categorías: 1) etiquetas engañosas, por ejemplo, las natas «sin lácteos» por lo general contienen algunas proteínas de la leche; 2) cambios de ingredientes, por ejemplo, pueden modificarse los ingredientes de un alimento con un nombre comercial sin realizar ningún cambio significativo en la etiqueta; 3) la denominación «aroma natural» permite a menudo que un producto contenga pequeñas cantidades de otras proteínas alimentarias con fines de aromatización sin tener que identificar la proteína, por ejemplo, caseína en el atún enlatado, y 4) la contaminación accidental que puede producirse cuando se elaboran varios productos en la misma línea y las proteínas residuales de la elaboración anterior adulteran la elaboración

posterior, por ejemplo, helados sin leche. Todavía es imprescindible que los pacientes y sus familiares lean escrupulosamente todas las etiquetas de los productos, porque pueden encontrarse algunos alérgenos alimentarios inesperadamente.

Pronóstico

Muchos niños pequeños a los que se les ha diagnosticado anafilaxia alimentaria como la leche, los huevos, el trigo y la soja tienen muchas posibilidades de superar la hipersensibilidad clínica al cabo de varios años. Los niños que desarrollan hipersensibilidad alimentaria después de los 3 años de edad tienen menos probabilidades de que desaparezcan sus reacciones alimentarias durante un período de varios años. Aproximadamente, el 20% de los niños que desarrollan alergia al cacahuete al principio de sus vidas [54,55] superan esta hipersensibilidad. Existen pocos informes sobre niños que parece que han superado la alergia al cacahuete solo para que la reactividad alérgica se repita en una fecha posterior [128,129]. Generalmente, las alergias a alimentos como los frutos secos, el pescado y el marisco no se superan, y parece probable que estos individuos conserven su hipersensibilidad alérgica durante toda la vida [48]. Debido a una mejor descripción de los alérgenos y a la comprensión de los mecanismos inmunológicos que participan en esta reacción, los investigadores han desarrollado varias modalidades terapéuticas que podrían aplicarse al tratamiento y la posible prevención de la alergia alimentaria. Entre las opciones terapéuticas que se están investigando actualmente se encuentran la inmunoterapia con péptidos, la inmunoterapia con proteínas mutadas del alérgeno, la inmunización con ADN, la inmunización con secuencias inmunoestimulantes, una formulación a base de hierbas chinas y el tratamiento anti-IgE [130,131]. Estas nuevas formas de tratamiento para la enfermedad alérgica son prometedoras para el tratamiento seguro y eficaz de las personas con alergias alimentarias, y para la prevención de las mismas en el futuro.

Bibliografía

1. Sheffer A. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;75(2):227–233.
2. Portier P, Richet C. De l'action anaphylactique de certains venins. *C R Soc Biol (Paris)*. 1902;54:170–172.
3. Adverse Reactions to Foods. In: Anderson J, Sogn DD, eds. *National Institute of Allergy & Infectious Disease*. Bethesda, MD: NIH Publication No 84-2442; 1984.
4. Golbert TM, Patterson R, Pruzansky JJ. Systemic allergic reactions to ingested antigens. *J Allergy*. 1969;44(2):96–107.
5. Yunginger JW, Sweeney KG, Sturner WQ, et al. Fatal food-induced anaphylaxis. *J Am Med Assoc*. 1988;260:1450–1452.
6. Sampson HA, Mendelson LM, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med*. 1992;327:380–384.
7. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):191–193.
8. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):1016–1018.
9. Gonzalez-Perez A, Aponte Z, Vidaurre CF, et al. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):1098–1104.
10. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):434–442.
11. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock A, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(3):584–591.
12. Lieberman P. Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(3):217–226.
13. Lieberman P. Anaphylaxis. *Med Clin North Am*. 2006;90(1):77–95.
14. Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 3):1601–1608.
15. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):S470–S475.
16. Du TG. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(5):455–463.
17. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):391–397.

18. Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, et al. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):748–752.
19. Klein JS, Yocum MW. Underreporting of anaphylaxis in a community emergency room. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95(2):637–638.
20. Sorensen H, Nielsen B, Nielsen J. Anaphylactic shock occurring outside hospitals. *Allergy*. 1989;44:288–290.
21. Yocum MW, Khan DA. Assessment of patients who have experienced anaphylaxis: a 3-year survey. *Mayo Clin Proc*. 1994;69:16–23.
22. Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(6):1161–1165.
23. Pumphrey RSH, Stanworth SJ. The clinical spectrum of anaphylaxis in north-west England. *Clin Exper Allergy*. 1996;26:1364–1370.
24. Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Food-induced anaphylaxis. A new French multicenter survey. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris)*. 1995;31(4):256–263.
25. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, et al. Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features. *Pediatrics*. 1998;101(4):E8.
26. Boros CA, Kay D, Gold MS. Parent reported allergy and anaphylaxis in 4173 south Australian children. *J Paediatr Child Health*. 2000;36(1):36–40.
27. Simons FER, Chad Z, Gold MS. Anaphylaxis in children: realtime reporting from a national network. *Allergy Clin Immunol Int-J World Allergy Org*. 2004;(Suppl):242–244.
28. Braganza SC, Acworth JP, Mckinnon DRL, et al. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child*. 2006;91(2):159–163.
29. Brown AF, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: a review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5):861–866.
30. Dohi M, Suko M, Sugiyama H, et al. Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: a study on 11 Japanese cases. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;87(1 Pt 1):34–40.
31. Horan R, Sheffer A. Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1991;11:757–766.
32. Romano M, di Fonso M, Guiffreda F, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 2001;125(3):264–272.
33. Morita E, Kunie K, Matsuo H. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci*. 2007;47(2):109–117.
34. Aihara Y, Takahashi Y, Kotoyori T, et al. Frequency of food-

dependent, exercise-induced anaphylaxis in Japanese junior-high-school students. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(6):1035–1039.
35. Teo SL, Gerez IF, Ang EY, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis—a review of 5 cases. *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38(10):905–909.
36. Maulitz R, Pratt D, Schocket A. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol*. 1979;63(6):433–434.
37. Kushimito H, Aoki T. Masked type I wheat allergy. Relation to exercise-induced anaphylaxis. *Arch Dermatol*. 1985;121(3):355–360.
38. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, et al. Lipid transfer protein: a pan-allergen in plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;122(1):20–32.
39. Novey HS, Fairshter RD, Sainess K, et al. Postprandial exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;71(5):498–504.
40. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6 Suppl):S1–S58.
41. Harada S, Horikawa T, Ashida M, et al. Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br J Dermatol*. 2001;145(2):336–339.
42. Aihara M, Miyazawa M, Osuna H, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: influence of concurrent aspirin administration on skin testing and provocation. *Br J Dermatol*. 2002;146(3):466–472.
43. Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(4):461–466.
44. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, et al. Asthma and the prospective risk of anaphylactic shock and other allergy diagnoses in a large integrated health care delivery system. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(5):371–377.
45. Atkins FM, Steinberg SS, Metcalfe DD. Evaluation of immediate adverse reactions to foods in adult patients. II. A detailed analysis of reaction patterns during oral food challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;75:356–363.
46. de Martino M, Novembre E, Cozza G, et al. Sensitivity to tomato and peanut allergens in children monosensitized to grass pollen. *Allergy*. 1988;43(3):206–213.
47. Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, et al. Genetics of peanut allergy: a twin study. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(1 Pt 1):53–56.
48. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(Suppl 2):S116–S125.
49. Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in

children with atopic dermatitis. *J Pediatr*. 1989;115:23–27.
50. Wood RA. The natural history of food allergy. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 3):1631–1637.
51. Cantani A, Micera M. Natural history of cow's milk allergy. *An eight-year follow-up study in 115 atopic children. Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2004;8(4):153–164.
52. Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. *Pediatr Allergy Immunol*. 1994;5(Suppl 5):5–36.
53. Bock SA, Atkins FM. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83:900–904.
54. Hourihane JO, Roberts SA, Warner JO. Resolution of peanut allergy: case-control study. *BMJ*. 1998;316(7140):1271–1275.
55. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, et al. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(2):367–374.
56. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, et al. The natural history of tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(5):1087–1093.
57. Sampson HA. Clinical practice. Peanut allergy. *N Engl J Med*. 2002;346(17):1294–1299.
58. Settipane G. Anaphylactic deaths in asthmatic patients. *Allergy Proc*. 1989;10:271–274.
59. Sampson HA. Update of food allergy. *J Allergy Clin Immun*. 2004;113(5):805–819.
60. Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA. Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children. *Pediatrics*. 1998;102(1):e6.
61. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Burks AW, et al. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States of America. *J Allergy Clin Immun*. 1999;103(4):559–562.
62. Lack G, Fox D, Northstone K, et al. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med*. 2003;348(11):977–985.
63. Fox AT, Sasieni P, Du TG, et al. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):417–423.
64. Moneret-Vautrin D, Beaudouin E, Widmer S, et al. Prospective study of risk factors in natural rubber latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92(5):668–677.
65. Warner JA, Miles EA, Jones AC, et al. Is deficiency of interferon gamma production by allergen triggered cord blood cells a predictor of atopic eczema? *Clin Exp Allergy*. 1994;24(5):423–430.
66. Prenner BM, Stevens JJ. Anaphylaxis after ingestion of sodium bisulfite. *Ann Allergy*. 1976;37(3):180–182.
67. Twarog FJ, Leung DY. Anaphylaxis to a component of isoetharine (sodium bisulfite). *J Am Med Assoc*. 1982;248(16):2030–2031.

68. Clayton D, Busse W. Anaphylaxis to wine. *Clin Allergy*. 1980;10(3):341–343.
69. Ebo DG, Ingelbrecht S, Bridts CH, et al. Allergy for cheese: evidence for an IgE-mediated reaction from the natural dye annatto. *Allergy*. 2009;64(10):1558–1560.
70. James JM, Cooke SK, Barnett A, et al. Anaphylactic reactions to a psyllium-containing cereal. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88:402–408.
71. Papanikolaou I, Stenger R, Bessot JC, et al. Anaphylactic shock to guar gum (food additive E412) contained in a meal substitute. *Allergy*. 2007;62(7):822.
72. Lee JM, Greenes DS. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics*. 2000;106(4):762–766.
73. Webb LM, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(1):39–43.
74. Tole JW, Lieberman P. Biphasic anaphylaxis: review of incidence, clinical predictors, and observation recommendations. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27(2):309–326.
75. Gold MS, Sainsbury R. First aid anaphylaxis management in children who were prescribed an epinephrine autoinjector device (EpiPen). *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(1 Pt 1):171–176.
76. Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics*. 2004;111(6):1601–1608.
77. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):477–480.
78. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):371–376.
79. Fisher MM. Clinical observations on the pathophysiology and treatment of anaphylactic cardiovascular collapse. *Anaesth Intensive Care*. 1986;14(1):17–21.
80. Brown SGA. Cardiovascular aspects of anaphylaxis: implications for treatment and diagnosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(4):359–364.
81. Pumphrey RSH. Fatal posture in anaphylactic shock. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(2):451–452.
82. Kivity S, Yarchovsky J. Relapsing anaphylaxis to bee sting in a patient treated with B-blocker and Ca blocker. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85(3):669–670.
83. Settipane G, Chafee R, Klein DE, et al. Anaphylactic reactions to Hymenoptera stings in asthmatic patients. *Clin Allergy*. 1980;10(6):659–665.
84. Lockey R, Benedict L, Turkeltaub P, et al. Fatalities form immunotherapy and skin testing. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;79:660–667.
85. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, et al. Survey of fatalities from

skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92(1 Pt 1):6–15.
86. Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS, et al. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: a population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:452–456.
87. Helbling A, Hurni T, Mueller UR, et al. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(2):285–290.
88. Simons FE, Frew AJ, Ansotegui IJ, et al. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(Suppl):S2–S24: 1.
89. Simons FE. Anaphylaxis: recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(4):625–636.
90. Gern J, Yang E, Evrard H, et al. Allergic reactions to milk-contaminated "nondairy" products. *N Engl J Med*. 1991;324:976–979.
91. Tricker ND, Malone KM, Ellis MM. Hereditary angioedema: a case report and literature review. *Gen Dent*. 2002;50(6):540–543.
92. Frank MM. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management in the United States. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006;26(4):653–668.
93. Alboni P, Brignole M, Degli Uberti EC. Is vasovagal syncope a disease? *Europace*. 2007;9(2):83–87.
94. Wakita R, Ohno Y, Yamazaki S, et al. Vasovagal syncope with asystole associated with intravenous access. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;102(6):e28–e32.
95. Settipane G, Chafee F. Natural history of allergy of Hymenoptera. *Clin Allergy*. 1979;9:385–390.
96. Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, et al. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83(3):683–690.
97. Rosen JP, Selcow JE, Mendelson LM, et al. Skin testing with natural foods in patients suspected of having food allergies: is it a necessity? *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93:1068–1070.
98. Stricker WE, Anorve-Lopez E, Reed CE. Food skin testing in patients with idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;77(3):516–519.
99. Bock S, Buckley J, Holst A, et al. Proper use of skin tests with food extracts in diagnosis of food hypersensitivity. *Clin Allergy*. 1978;8:559–564.
100. Gronlund H, Adedoyin J, Commins SP, et al. The carbohydrate galactose-alpha-1,3-galactose is a major IgE-binding epitope on cat IgA. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(5):1189–1191.
101. Commins SP, Satinover SM, Hosen J, et al. Delayed anaphylaxis,

angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):426–433.
102. Lockey RF. Adverse reactions associated with skin testing and immunotherapy. *Allergy Proc*. 1995;16(6):293–296.
103. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(5):891–896.
104. Yunginger JW, Ahlstedt S, Eggleston PA, et al. Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(6 Pt 1):1077–1084.
105. Komata T, Soderstrom L, Borres MP, et al. The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1272–1274.
106. Shreffler WG, Beyer K, Chu TH, et al. Microarray immunoassay: association of clinical history, in vitro IgE function, and heterogeneity of allergenic peanut epitopes. *J Allergy Clin Immun*. 2004;113(4):776–782.
107. Schwartz L, Metcalfe DD, Miller J, et al. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med*. 1987;316(26):1622–1626.
108. Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J, et al. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest*. 1989;83(5):1551–1555.
109. Lin RY, Schwartz LB, Curry A, et al. Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: an emergency department-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(1 Pt 1):65–71.
110. Brown SG, Blackmean KE, Heddle RJ. Can serum mast cell tryptase help diagnose anaphylaxis? *Emerg Med Australas*. 2004;16(2):120–124.
111. Simons FE, Ardusso LR, Bilo MB, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(4):389–399.
112. Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):144–149.
113. Barnard J. Studies of 400 Hymentoptera sting deaths in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 1973;52:259–264.
114. Clark S, Bock SA, Gaeta TJ, et al. Multicenter study of emergency department visits for food allergies. *J Allergy Clin Immun*. 2004;113(2):347–352.
115. Brown SG, Blackmean KE, Stenlake V, et al. Insect sting anaphylaxis; prospective evaluation of treatment with intravenous adrenaline and volume resuscitation. *Emerg Med J*. 2004;21:149–154.
116. Simons FE, Chan ES, Gu X, et al. Epinephrine for the out-of-hospital (first-aid) treatment of anaphylaxis in infants: is the

ampule/syringe/needle method practical? *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(6):1040–1044.
117. Muller U, Mosbech H, Aberer W, et al. EAACI position statement: adrenaline for emergency kits. *Allergy*. 1995;50:783–787.
118. Simons FE, Gu X, Johnston LM, et al. Can epinephrine inhalations be substituted for epinephrine injection in children at risk for systemic anaphylaxis? *Pediatrics*. 2000;106(5):1040–1044.
119. Warren JB, Doble N, Dalton N, et al. Systemic absorption of inhaled epinephrine. *Clin Pharmacol Ther*. 1986;40(6):673–678.
120. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(Suppl 2):S161–S181.
121. Choo KJ, Simons FE, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4: CD007596.
122. Delage C, Irey NS. Anaphylactic deaths: a clinicopathologic study of 43 cases. *J Forensic Sci*. 1972;17(4):525–540.
123. Simons FE. Anaphylaxis pathogenesis and treatment. *Allergy*. 2011;66(Suppl 95):31–34.
124. Brown AF. Anaphylactic shock:mechanisms and treatment. *J Accid Emerg Med*. 1995;12(2):89–100.
125. Saryan J, O'Loughlin J. Anaphylaxis in children. *Pediatr Ann*. 1992;21:590–598.
126. Eon B, Papazian L, Gouin F. Management of anaphylactic and anaphylactoid reactions during anesthesia. *Clin Rev Allergy*. 1991;9(3–4):415–429.
127. Vadas P, Perelman B. Activated charcoal forms non-IgE binding complexes with peanut proteins. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(1):175–179.
128. Busse PJ, Nowak-Wegrzyn A, Noone SA, et al. Recurrent peanut allergy. *N Engl J Med*. 2002;347(19):1535–1538.
129. Fleischer DM, Connover-Walker MK, Christie L, et al. Peanut allergy: recurrence and its management. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(5):1195–1202.
130. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):558–573.
131. Wang J, Sampson HA. Treatments for food allergy: how close are we? *Immunol Res*. 2012;54(1–3):83–94.

15

Cólico del lactante y alergia alimentaria

Ralf G. Heine[1,2,3]

David J. Hill[2]

[1] *Department of Allergy & Immunology, Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia*
[2] *Murdoch Childrens Research Institute, Melbourne, Australia*
[3] *Department of Paediatrics, The University of Melbourne, Melbourne, Australia*

Conceptos clave

- El término «cólico del lactante» describe episodios de llanto paroxístico inexplicable y quejidos (durante más de 3 h al día) en lactantes que, por otra parte, están sanos.
- Los síntomas del cólico suelen empezar en las primeras semanas de vida y desaparecen gradualmente a los 4-5 meses de edad.
- Aunque la etiología de los cólicos es multifactorial, existe una creciente evidencia que vincula este trastorno con la alergia digestiva a las proteínas alimentarias (no mediadas por IgE).
- En los lactantes alimentados con leche materna, las reacciones de hipersensibilidad pueden estar causadas por la ingestión de proteínas intactas de los alimentos contenidas en la leche materna.
- Se ha demostrado que en los lactantes alimentados con

leches maternizadas muy hidrolizadas (predomina la caseína del suero de leche) o a base de aminoácidos mejoran los síntomas del cólico, mientras que las leches maternizadas con soja, con leche de vaca sin lactosa o parcialmente hidrolizadas no ofrecen ningún beneficio terapéutico.

- Se ha demostrado que las dietas de eliminación maternas reducen significativamente la duración del llanto en los lactantes con cólico que se alimentan con leche materna.
- En varios estudios aleatorizados recientes sobre el efecto de los suplementos con probióticos en los lactantes con cólico, se ha demostrado una disminución significativa de la duración del llanto.

Introducción

El llanto persistente es un problema pediátrico frecuente que afecta a más del 20% de los lactantes [1]. En la mayoría, esta conducta angustiosa comienza a las 2 semanas de edad, alcanza el máximo aproximadamente a las 6 semanas y se resuelve gradualmente a los 4-5 meses de edad [2,3]. En un estudio canadiense se observó que el 6,4% de los lactantes seguían teniendo cólicos a los 3 meses de edad [4]. Aunque la etiología de cólico del lactante es multifactorial, existe una creciente evidencia que vincula el llanto persistente y la angustia del lactante con la alergia alimentaria [5,6]. Los factores interactivos y los patrones de conducta también influyen en la evolución clínica del cólico del lactante [7].

El llanto y los quejidos, especialmente por la noche, son fenómenos normales del desarrollo en los primeros meses de vida [2]. Los paroxismos inexplicables de irritabilidad, quejidos o llanto que persisten durante más de 3 h al día, más de 3 días a la semana y durante al menos 3 semanas, se consideran un trastorno clínico independiente que se llama «cólico» [3,8]. Durante estos episodios, el lactante puede encoger las piernas sobre el abdomen y presentar rubefacción. Con frecuencia se observan distensión abdominal y flatulencia. Los padres pueden atribuir estos episodios al dolor. Sin embargo, generalmente parece que el lactante está bien, y se ha estimado que aproximadamente en el 5% de los casos puede identificarse una etiología médica subyacente [7,9].

Epidemiología del cólico

Las cifras de la prevalencia del cólico del lactante varían mucho, dependiendo de la definición de cólico y del método de reclutamiento que se utilizan en los estudios epidemiológicos [1]. Hasta ahora no se ha realizado ningún estudio de la prevalencia basado en la población utilizando criterios diagnósticos aceptados de forma general para el cólico. Muchos estudios están sesgados hacia los cólicos graves o las familias que acuden al médico en los episodios graves [1]. Por ejemplo, las madres con síntomas depresivos pueden ser más propensas a buscar ayuda cuando su hijo llora [10,11]. Además, los padres perciben el llanto persistente como más preocupante si no se asocia a síntomas como la regurgitación [12] o las dificultades para alimentarse [13], lo que puede conducir a una sobrestimación de los trastornos médicos subyacentes. En la tabla 15.1 se muestra la prevalencia del cólico en varios países occidentales.

Tabla 15.1

Prevalencia del cólico del lactante.

Autor	País	Año	Prevalencia (%)
Hide and Guyer [14]	Inglaterra	1982	16
Rubin y Prendergast [15]	Inglaterra	1984	26
Carey [16]	EE. UU.	1984	10
Michelsson et al. [17]	Finlandia	1990	14
Hogdall et al. [18]	Dinamarca	1991	19
Rautava et al. [11]	Finlandia	1993	28
Lehtonen y Korvenranta [19]	Finlandia	1995	13
Canivet et al. [20]	Suecia	1996	11
Canivet et al. [21]	Suecia	2002	9,4
Clifford et al. [22]	Canadá	2002	24
Wake et al. [23]	Australia	2006	19,1

Clasificación clínica de los síndromes de llanto

La etiología del cólico del lactante es multifactorial, y no conocemos bien los mecanismos que conducen a un comportamiento angustioso en los lactantes. El término «cólico» implica que la angustia de los lactantes está relacionada con dolor o espasmo visceral, aunque este mecanismo no se ha demostrado de manera concluyente, por lo que se han utilizado términos alternativos, como «llanto persistente» o «conducta angustiosa».

En la siguiente discusión se utiliza el término «cólico» indistintamente con cada uno de estos términos, mientras no implique un mecanismo patológico particular.

Barr ha indicado cuatro síndromes de llanto principales en los lactantes [7], que pueden solaparse clínicamente:

- Cólico del lactante.
- Síndrome de angustia madre-hijo persistente.
- Lactante con temperamento «difícil».
- Lactante mal regulado.

Según este modelo, el cólico del lactante se considera parte del desarrollo emocional normal, en el que los lactantes tienen menos capacidad para regular la duración del llanto [7]. Si el cólico no se resuelve en varias semanas, puede alterar la relación madre-hijo, que es el síndrome de angustia madre-hijo persistente; este grupo suele presentarse con manifestaciones orgánicas asociadas, como dificultades de la alimentación [13,24], reflujo gastroesofágico (RGE) [24-27], esofagitis [28], intolerancia a la lactosa [29,30] o alteraciones de la motilidad digestiva [31]. Muchas de estas manifestaciones se han relacionado con alergia a proteínas alimentarias [25,31]. El lactante con temperamento «difícil» puede estar predispuesto a la afectividad negativa y tiene una mayor tendencia al llanto persistente. En la última categoría, se cree que el lactante «mal regulado» tiene una desregulación central que produce disminución de su capacidad para calmarse a sí mismo, poca tolerancia a los cambios y excitación con hiperalerta [7].

Factores del lactante y de los padres asociados al cólico del lactante

Factores del lactante

Brazelton [2] utilizó los registros de los padres en gráficos del llanto para documentar la evolución natural de la conducta angustiosa de los lactantes [2,8]. Barr et al. [32] desarrollaron gráficos del llanto de 24 h que se validaron con grabaciones de cintas de audio activadas por voz de los lactantes que lloraban. Utilizando estos gráficos del llanto validados, Hunziker y Barr [33] confirmaron los hallazgos de Brazelton [2].

Existen diferencias significativas en el patrón y la duración de la conducta angustiosa de los lactantes con cólicos y sin cólicos [34]. La figura 15.1 muestra los grados más altos de la conducta angustiosa en los lactantes con cólico en comparación con los lactantes sin cólico. La evaluación de la conducta angustiosa con una base hora a hora mostró un predominio de síntomas nocturnos, pero también se producían episodios prolongados de llanto en otros períodos del día. Estos episodios de llanto inconsolable y prolongado parecen ser características específicas del cólico del lactante en las primeras semanas de vida [35]. Es importante distinguir los síntomas del cólico de los problemas del ciclo sueño-vigilia, que también son un trastorno frecuente en los lactantes. La evidencia de estudios longitudinales indica que los lactantes con síntomas de cólico de alrededor de 5-6 semanas de edad por lo general no tienen un problema del sueño a las 12 semanas de edad, lo que indica diferentes etiologías para el cólico y los problemas del ciclo sueño-vigilia persistentes en los lactantes [36].

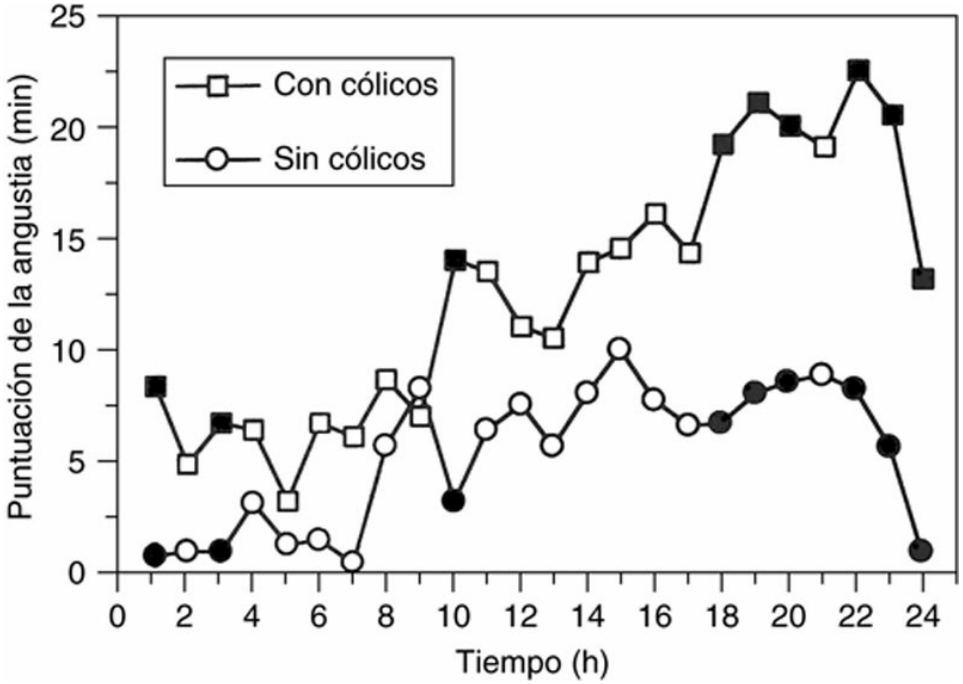


FIGURA 15.1 Comparación de la variación diurna de las puntuaciones de angustia de lactantes con y sin cólico; duración media por hora del llanto y momento en que se quejan, registrados durante 24 h. Los símbolos en color negro marcan los períodos con una diferencia significativa de los llantos y las quejas entre los grupos ($p < 0,05$). Tomado de la referencia 34.

Los niños con antecedentes de cólico tienen un mayor riesgo de experimentar emociones negativas y estados de ánimo negativos durante las comidas, y más probabilidades de presentar dolor abdominal en la primera infancia, lo que indica que el temperamento infantil puede ser un factor que contribuye al cólico del lactante [37]. Sin embargo, la mayoría de los lactantes con cólicos desarrollarán relaciones padre-hijo normales. Solo un pequeño número progresará a un «síndrome de angustia madre-hijo persistente» más generalizado [38]. En un estudio australiano de lactantes con angustia, se observó que el llanto persistente y los problemas del sueño en los primeros 2 años de vida solían ser transitorios [23]. En un estudio de 10 años de seguimiento de 96 niños con antecedentes de cólico del lactante se descubrió una alta prevalencia de dolor abdominal recurrente, trastornos alérgicos y anomalías psicológicas [39]. En otro estudio de seguimiento de 75 niños en edad escolar con antecedentes de hospitalización por cólicos graves, se observó una prevalencia significativamente mayor de problemas de salud mental y de trastornos mentales, en comparación con los controles de la comunidad [40]. El llanto intenso e incesante que persiste hasta después de los 3 meses de edad también puede ser un marcador de los déficits cognitivos al final de la infancia [41].

Factores maternos

La naturaleza impredecible, prolongada e inexplicable del llanto de los lactantes con cólico produce mucha preocupación y ansiedad a los padres

[42,43]. Se ha demostrado que la ansiedad materna en la última parte del embarazo es un factor de riesgo para el cólico del lactante [44]. Los estudios realizados por Rautava et al. en lactantes finlandeses indican que existe una relación entre el cólico y la angustia de la madre durante el embarazo, y el parto o las relaciones sexuales insatisfactorias, pero no entre los cólicos y los factores sociodemográficos [11,45]. También es más probable que las madres que informan del llanto excesivo del lactante sean más propensas a percibir una falta de refuerzo positivo de su hijo [46].

Los informes maternos de un problema de sueño de su hijo lactante se asociaron significativamente a síntomas depresivos [10,47]. Esto puede indicar que los síntomas depresivos maternos durante el período en que su hijo es lactante están causados o agravados por la falta de sueño [47]. En un estudio reciente, se observó que la angustia del lactante persistente, más que transitoria, se asociaba a depresión materna y estrés de los padres [23].

Intervenciones conductuales y apoyo para los padres

En varios estudios se ha evaluado la importancia de los factores conductuales e interactivos en el cólico infantil. Taubman [48] comparó el asesoramiento de los padres y las intervenciones dietéticas en un estudio de 21 lactantes con cólico. Descubrió que la mejora de la capacidad de respuesta de los padres tenía un efecto similar sobre el llanto persistente que la introducción de una dieta sin leche de vaca. Curiosamente, la conducta angustiosa de los lactantes con cólico sensibles a la dieta disminuyó aún más con el asesoramiento de los padres.

Barr et al. [49] estudiaron el efecto de cogerles más en brazos en 66 lactantes con cólico. En los lactantes con cólico de 6 semanas de edad, no se pudo demostrar un beneficio significativo de este tratamiento, mientras que los lactantes con llanto sin cólicos mejoraron. Wolke et al. [50] examinaron el efecto de diferentes estrategias de apoyo en 92 madres de lactantes con cólico. Después de 3 meses, la angustia del lactante había mejorado en todos los pacientes. El 51% de los lactantes cuyas madres habían recibido asesoramiento sobre la modificación de la conducta mejoraron, frente al 37% de los lactantes de madres que recibían apoyo empático y el 35% en el grupo control.

Cólico como manifestación de alergia a proteínas alimentarias

La leche de vaca es uno de los primeros alérgenos alimentarios que se introduce en la dieta de los lactantes. Por lo tanto, la alergia a la leche de vaca (ALV) representa una de las primeras manifestaciones alérgicas en los lactantes, que afecta a alrededor del 2% de estos. Los primeros estudios han

demostrado una alta prevalencia de los cólicos en los lactantes con ALV. En una cohorte secuencial de 100 pacientes con ALV confirmada mediante provocación, el 44% de los lactantes mostraron una conducta irritable y cólicos durante la provocación con leche de vaca [51]. Desde entonces, varios estudios han demostrado un beneficio del tratamiento con fórmulas de soja e hidrolizadas en los lactantes con cólico, incluso cuando no había otros síntomas evidentes de alergia a proteínas alimentarias [52-58].

Diferencias entre lactantes alimentados con leche materna o con fórmulas

A diferencia de los bebés alimentados con leche materna, los bebés alimentados con fórmulas a menudo desarrollan cólico del lactante antes de las 6 semanas de edad [2,59]. Existen diferencias significativas en la variación diurna de la conducta angustiosa entre los lactantes alimentados con leche materna o con fórmulas. Aunque los grados de angustia totales fueron similares durante un período de 24 h, los lactantes alimentados con fórmulas se mostraron significativamente más angustiados por la mañana, mientras que los lactantes alimentados con leche materna estaban más angustiados por la tarde (fig. 15.2) [34,60]. Axelsson et al. [61] observaron que alrededor de 4 h después de que la madre consumiera leche de vaca aparecía β-lactoglobulina en la leche materna, y a las 8-12 h se alcanzaban las concentraciones más altas. Paganelli et al. [62] demostraron que el antígeno de la leche de vaca aparecía en el suero en la hora siguiente a su ingestión. Por lo tanto, la alimentación con fórmulas con una dosis grande de antígenos puede producir una respuesta de angustia más deprisa que la exposición prolongada a bajas dosis del antígeno a través de la leche materna. En un estudio reciente de 94 parejas madre-hijo, se ha observado que en los lactantes alimentados con leche materna la incidencia de cólicos es significativamente menor, los síntomas del cólico son menos graves y el sueño nocturno dura más, en comparación con los lactantes alimentados con fórmulas [63]. Los autores de ese estudio especularon que la melatonina de la leche materna puede mejorar los síntomas del cólico en los lactantes.

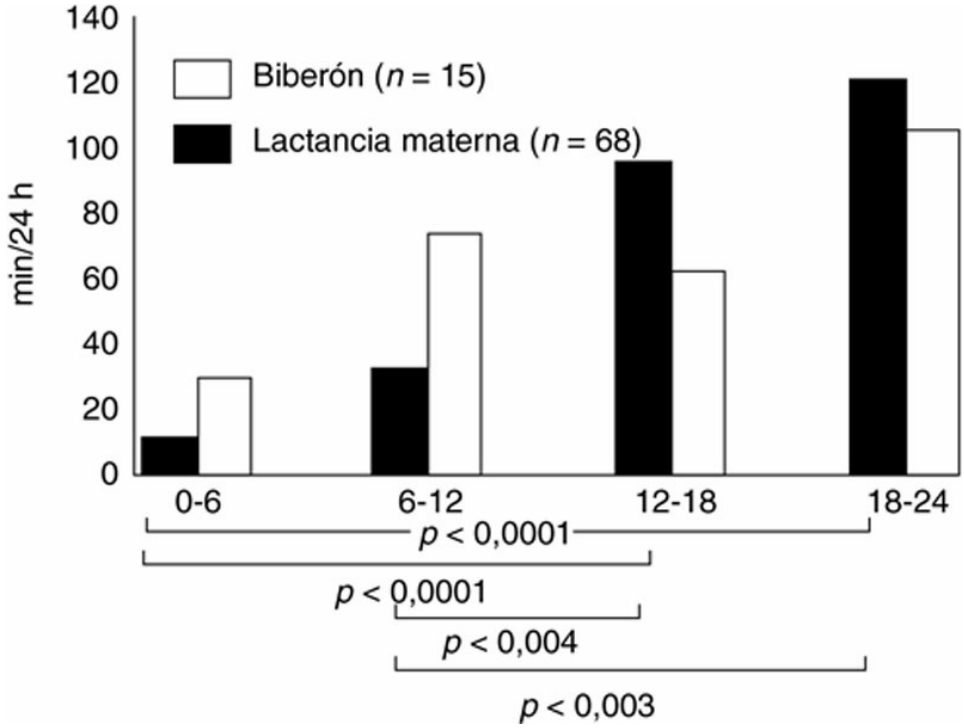


FIGURA 15.2 Los lactantes alimentados con biberón muestran más angustia antes del mediodía, mientras que los bebés alimentados con leche materna tienen significativamente más angustia por la tarde y por la noche. Tomado de la referencia 60.

Alergia alimentaria en lactantes alimentados con leche materna

La leche materna contiene una serie de proteínas alimentarias intactas (p. ej., leche de vaca, huevo, cacahuete o trigo) que pueden provocar respuestas inmunitarias a través del tejido linfoide asociado al intestino (GALT) neonatal [64-68]. Se han demostrado reacciones alérgicas alimentarias a través de la leche materna después de la provocación materna con leche de vaca [69]. Los lactantes con alergia a proteínas alimentarias múltiples (APAM), una forma infrecuente de alergia alimentaria no mediada por IgE en la que está alterado el desarrollo de la tolerancia, se presentan con llanto intenso y persistente [70-73]. Estos lactantes desarrollan irritabilidad grave después de la ingestión de leche materna o de fórmulas, es decir, leche de vaca, soja o fórmulas hidrolizadas. Las características clínicas que se asocian a la APAM son regurgitación/vómitos, diarrea persistente y poco aumento de peso. La ausencia de eccema en la mayoría de los lactantes con llanto persistente indica mecanismos no mediados por IgE. La asociación de la APAM con el cólico del lactante grave condujo a la hipótesis de que el llanto persistente en los lactantes puede ser una manifestación de la alergia alimentaria no mediada por IgE.

Desarrollo de alergia alimentaria en niños con

cólico del lactante previo

La ausencia de manifestaciones atópicas en la mayoría de los lactantes con cólico indica que los mecanismos no mediados por IgE predominan en la patogenia del cólico infantil. Sin embargo, en un estudio realizado en Finlandia se descubrió que los lactantes con antecedentes de cólicos tienen más riesgo de atopia que los lactantes sin cólicos [74]. En ese estudio, de 116 lactantes que tuvieron atopia a los 2 años de edad, 44 (38%) se habían presentado con cólico del lactante. Por el contrario, en un estudio prospectivo de 983 lactantes, no se encontraron evidencias de un mayor riesgo de asma y otras manifestaciones atópicas en los lactantes con cólico [75].

Microbiota intestinal en los lactantes con cólico

Existen diferencias significativas en la composición de la microbiota intestinal en los lactantes con y sin cólico. Generalmente, las bifidobacterias y los lactobacilos son las bacterias intestinales que predominan en los lactantes alimentados con leche materna [76]. Savino et al. [77] descubrieron que los lactantes alimentados con leche materna con cólico tenían menos lactobacilos y más bacterias intestinales gramnegativas. El tipo de lactobacilos también variaba entre los lactantes con y sin cólico [78]. Mientras que *Lactobacillus lactis* y *L. brevis* solo se encontraron en los lactantes con cólico, *L. acidophilus* solo se encontró en los lactantes sanos. Estos resultados coinciden con los de un estudio más reciente en el que se analizó la composición microbiana fecal de lactantes con cólico utilizando técnicas moleculares [79]. No queda claro cómo participan estas microbiotas bacterianas diferentes en la patogenia del cólico del lactante.

Un mayor grado de biodiversidad microbiana fecal se asocia a un menor riesgo de enfermedades alérgicas y de asma [80,81]. Los lactantes con cólico tienen menos biodiversidad microbiana fecal y concentraciones más altas de calprotectina fecal. La calprotectina es un marcador de la inflamación intestinal neutrófila, y las concentraciones elevadas indican que la inflamación intestinal es parte de la fisiopatología del cólico del lactante [82]. En ese estudio, *Klebsiella* spp. se encontró con mayor frecuencia en los lactantes con cólico, en comparación con los lactantes de control, lo que indica una posible función de este microorganismo en su etiología. Los lactobacilos específicos pueden impedir la colonización del intestino neonatal con bacterias coliformes productoras de gas y conferir un efecto protector contra el cólico [83]. En varios estudios clínicos aleatorizados se ha analizado el efecto de la cepa probiótica *L. reuteri* DSM 17938 sobre los síntomas del cólico [84-86]. Los estudios realizados en Italia [84] y Polonia [85] demostraron una disminución espectacular de la duración del llanto después de 3-4 semanas de tratamiento con *L. reuteri* en lactantes con cólico alimentados con leche materna, en comparación con la respuesta al placebo. Los lactantes se trataron con una dosis diaria de 10^8 unidades formadoras de colonias (5 gotas). En el estudio italiano realizado por Savino et al. [84], se observó una disminución

significativa de la duración del llanto de por lo menos el 50% en 20 de 25 lactantes (80%), en comparación con 8 de 21 (38%) lactantes, después de 7 días de tratamiento (p = 0,006). Las diferencias entre los grupos siguieron siendo significativas a los 14 y a los 21 días. En el estudio polaco que realizaron Szajewska et al. [85] en 80 lactantes alimentados exclusivamente o predominantemente con leche materna, se observaron unas tasas de respuesta similares a los 7, 14, 21 y 28 días de tratamiento con probióticos [85]. Todavía no se han publicado los datos de un estudio realizado en Australia [86]. Aunque ambos estudios disponibles en la actualidad [84,85] indican un gran beneficio del tratamiento con suplementos de probióticos con *L. reuteri,* el número de sujetos fue relativamente pequeño. Se está esperando que se terminen otros estudios que proporcionarán más información para fundamentar las recomendaciones terapéuticas y que contendrán datos sobre los lactantes alimentados con fórmulas [86].

Cólico del lactante y trastornos digestivos

Reflujo gastroesofágico, esofagitis y cólico del lactante

La angustia persistente y el rechazo de la comida en los lactantes se atribuyen con frecuencia al RGE [25,26,87]. Esto se basa en la suposición de que el reflujo ácido, incluso en ausencia de esofagitis, puede estar asociado a dolor y a la resistencia a la alimentación. No parece que el llanto por sí mismo aumente el RGE [88]. Los lactantes angustiados suelen tratarse con fármacos antirreflujo de forma empírica [24,89], pero nunca se ha demostrado de forma concluyente que exista una relación de causalidad entre el RGE y la angustia [28].

El RGE se considera patológico si se asocia a complicaciones acidopépticas (esofagitis, estenosis esofágica, etc.), retraso del crecimiento o complicaciones respiratorias (aspiración, sibilancias persistentes, estridor, episodios de apnea). En tres series retrospectivas de lactantes con angustia persistente grave, se demostró reflujo ácido anormalmente frecuente mediante seguimiento del pH esofágico durante 24 h en un 15-25% de los lactantes estudiados [24,28,89]. Esto supera la prevalencia esperada del 5-10% en los lactantes [90] y puede explicarse en parte por el sesgo de la selección de lactantes derivados para el estudio de gastroenterología. Los lactantes con RGE anormalmente frecuente o prolongado cuando se hizo el seguimiento del pH generalmente se presentaron con regurgitación evidente, y el RGE no regurgitante «silente» fue infrecuente [24,28]. La duración diaria del llanto y las quejas no se relaciona con la gravedad del RGE [24]. En un estudio clínico aleatorizado de lactantes con cólico o llanto persistente, el tratamiento con ranitidina y cisaprida no fue mejor que el placebo [91]. En un estudio aleatorizado posterior similar, el omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, no fue eficaz en el tratamiento de los lactantes que lloraban [92]. En este estudio, se consiguió la supresión eficaz del ácido en los lactantes con medicación activa, pero no en el grupo placebo. Según ambos estudios, la relación causal directa entre el RGE y el cólico es poco probable [91,92].

El seguimiento del pH esofágico durante 24 h es la prueba diagnóstica definitiva para la cuantificación del reflujo ácido. En un estudio de 125 lactantes con angustia y síntomas de RGE, el estudio del pH fue anormal en la cuarta parte de los lactantes, y una cuarta parte tenían esofagitis histológica. Sin embargo, hubo poca concordancia diagnóstica entre las anomalías del pH en el seguimiento y la esofagitis histológica [28]. Esto puede indicar una etiología no acidopéptica de la esofagitis en estos lactantes. La esofagitis se asoció con frecuencia a gastritis o duodenitis, lo que indica la presencia de un proceso inflamatorio del tubo digestivo superior más generalizado en los lactantes con angustia persistente [93].

Hay evidencias que apoyan la hipótesis de que el RGE y la esofagitis en los

lactantes pueden estar causados por ALV [31]. Estudios previos han proporcionado evidencias clínicas de arritmias gástricas en lactantes con ALV, que se presentan con vómitos y RGE [94]. Iacono et al. demostraron que, en más del 42% de los lactantes con esofagitis histológica, los síntomas del reflujo mejoraron después del tratamiento con fórmulas hidrolizadas y recayeron cuando se hicieron provocaciones ciegas con fórmulas convencionales posteriormente [95]. Otros autores también han encontrado evidencias de RGE provocado por proteínas alimentarias [25].

El diagnóstico diferencial de la ERGE en los lactantes comprende la esofagitis eosinófila (EE), que es una panesofagitis inmunomediada con un aumento de los eosinófilos en la mucosa en una respuesta inflamatoria alérgica mediada por linfocitos T colaboradores 2 [96,97]. Los síntomas en los lactantes consisten en conducta inquieta, regurgitación y dificultades para la alimentación o rechazo [98]. El diagnóstico se basa en la demostración de más de 15 a 20 eosinófilos por campo de alta potencia en la biopsia esofágica [99]. Puesto que los lactantes con EE no responden bien al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, la mayoría se derivan después a dietas de eliminación empíricas o específicas, que comprenden las fórmulas basadas en aminoácidos (FAA) [96,100]. La EE se analiza con detalle en el capítulo 16.

Cólico y espasmos intestinales

En una revisión sistemática de los tratamientos para el cólico del lactante, se observó que la diciclomina, un fármaco anticolinérgico, era eficaz [53]. Ya no se utiliza en el tratamiento del cólico debido a sus efectos adversos potencialmente graves [101]. El efecto terapéutico en los lactantes con cólicos no se conoce bien, pero puede deberse a las propiedades antiespasmódicas sobre el músculo liso intestinal. Se ha demostrado que otro fármaco anticolinérgico, el bromuro de cimetropio, acorta significativamente la duración de los episodios de llanto en los lactantes con cólico [102]. Parece que este fármaco, un derivado sintético de la escopolamina, tiene menos efectos adversos que la diciclomina. Alrededor de tres cuartas partes de los lactantes respondieron al tratamiento con bromuro de cimetropio. La duración media de los episodios de llanto fue de 17,3 min en el grupo de la medicación activa y de 47,5 min en el grupo placebo ($p < 0{,}005$). Aunque no son concluyentes, estos hallazgos pueden apoyar la hipótesis de que el cólico del lactante se asocia a dolor visceral, que se alivia con estos fármacos.

Los modelos animales de hipersensibilidad alimentaria han proporcionado evidencias directas de espasmos digestivos y alteración de la motilidad en respuesta a la provocación con antígenos de la dieta [103]. En ratas sensibilizadas, la exposición de la mucosa a antígenos alimentarios proteicos produjo contracción del músculo liso gástrico [104] o intestinal [105,106]. La importancia potencial de la alteración de la motilidad intestinal en el cólico se ve apoyada por el hallazgo de un aumento de las concentraciones de motilina, una hormona digestiva procinética, tanto después del nacimiento

como en la edad en que se inicia el llanto persistente [107,108]. El consumo de tabaco de la madre durante el embarazo y la lactancia se ha relacionado con un mayor riesgo de cólico del lactante y concentraciones séricas elevadas de motilina [109]. Entre los lactantes con cólico, los que se alimentan con fórmulas tienen concentraciones de motilina más altas que los que se alimentan con leche materna [110]. También se descubrió que otra hormona digestiva, la grelina, aumentaba significativamente en los lactantes con cólico en comparación con los lactantes sanos de control [110]. Estos hallazgos pueden proporcionar nuevas perspectivas sobre la etiología de la angustia en los lactantes y deben animar a realizar nuevas investigaciones sobre la función de las anomalías de la motilidad intestinal en los lactantes con cólico.

Intolerancia a la lactosa

Los lactantes con intolerancia a la lactosa suelen experimentar dolor abdominal y pueden presentarse con inquietud o llanto prolongado. A pesar de esto, la intolerancia a la lactosa generalmente no se considera un factor significativo en los lactantes con llanto persistente [5,6]. En varios estudios se ha evaluado el efecto de las fórmulas sin lactosa sobre el llanto persistente. Moore et al. [29] analizaron los efectos de la lactosa en la producción de hidrógeno espirado en lactantes con y sin cólico. En este estudio se observó que las concentraciones de hidrógeno espirado después de la ingesta de leche materna o de fórmulas con lactosa eran mayores en los lactantes con cólico que en los controles. Sin embargo, en dos estudios controlados, aleatorizados, posteriores no se descubrió ningún beneficio clínico significativo de la restricción de lactosa en los lactantes con cólico alimentados con leche materna o con fórmulas [30,111]. En un estudio más reciente, doble ciego, controlado con placebo, en 53 lactantes se observó una mejoría menor de los síntomas del cólico después de la preincubación de la leche con lactasa [112]. Sin embargo, la respuesta parecía ser variable y no se terminó el estudio. Por lo tanto, no se recomiendan las fórmulas bajas en lactosa o el pretratamiento de la leche materna con lactasa para el tratamiento del cólico del lactante o del llanto persistente [53].

Tratamiento dietético del cólico

El curso autolimitado del cólico del lactante dificulta la evaluación de las intervenciones terapéuticas, y no pueden extraerse conclusiones definitivas a menos que se lleven a cabo estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo. Solo se han realizado unos pocos estudios aleatorizados bien diseñados sobre el tratamiento del cólico, y muchos estudios anteriores tenían algunas deficiencias en la metodología o el diseño. Esta revisión se centra principalmente en la función de las dietas hipoalérgenas en el tratamiento del cólico del lactante.

Fórmulas hipoalérgenas

En varios estudios clínicos se han evaluado los efectos de las fórmulas sobre el cólico y se ha demostrado un beneficio significativo del tratamiento con fórmulas hipoalérgenas [53]. En un estudio de 70 lactantes con cólico grave, 50 (71%) mejoraron después de un cambio a una fórmula de soja, y recayeron en las 24 h siguientes a una provocación con leche de vaca [113]. En otros estudios se ha observado una mejoría de los síntomas del cólico en respuesta a las fórmulas hidrolizadas [114-116]. En un metaanálisis de estos estudios se observó un efecto significativamente beneficioso del tratamiento con fórmulas hidrolizadas en los lactantes con cólico [5,53]. En algunos lactantes, la falta de respuesta después del tratamiento con fórmulas hipoalérgenas puede deberse a la alergenicidad residual de las fórmulas hidrolizadas con suero de leche o caseína [73,117]. Se ha demostrado que las FAA son eficaces y seguras para los lactantes con intolerancia a las fórmulas hidrolizadas [118,119]. Varios grupos han evaluado el efecto de las FAA sobre el llanto persistente [70,93,120,121]. Estos estudios no controlados proporcionan evidencias preliminares de que las FAA pueden ser eficaces para reducir el llanto persistente. Sin embargo, es necesario realizar más estudios prospectivos para evaluar la eficacia y la relación coste-eficacia de este enfoque en la comunidad.

Dietas de eliminación maternas

Las dietas de eliminación maternas reducen la secreción de proteínas de los alimentos a la leche materna y pueden ser un tratamiento para algunos lactantes con cólico alimentados con leche materna [122]. Jakobsson y Lindberg [123] observaron que un tercio de los lactantes con cólico que se alimentaban con leche materna mejoraron después de eliminar la leche de vaca de la dieta de sus madres, y recayeron cuando se reintrodujo la leche de vaca en la dieta de la madre. Sin embargo, Evans et al. [54] no pudieron confirmar estos hallazgos. En un estudio clínico más reciente se analizó la función de una dieta de eliminación materna hipoalérgena de base amplia en

91 lactantes con cólicos menores de 6 semanas de edad alimentados exclusivamente con leche materna [52]. Las madres se asignaron al azar para seguir una dieta baja en alérgenos (evitando la leche de vaca, la soja, el trigo, los huevos, los cacahuetes, las nueces, el pescado y el marisco) o una dieta de control sin restricciones. La respuesta clínica después de 1 semana se definió como una disminución de la duración del llanto/quejas de al menos un 25%, según la evaluación de los gráficos del llanto de 48 h validados. Un número significativamente mayor de niños respondió a la dieta materna baja en alérgenos que a la dieta de control, aunque se produjo una mejoría sintomática en ambos grupos de tratamiento. Después de 1 semana, la tasa de respuesta clínica en el grupo bajo en alérgenos fue del 74%, frente al 37% en el grupo de control (una disminución del riesgo del 37% a favor de la dieta de eliminación materna). Esto se corresponde con una disminución de la duración del llanto de 274 min/48 h en el grupo bajo en alérgenos frente a 102 min/48 h en el grupo de control; $p = 0{,}028$ (fig. 15.3). A pesar de estas disminuciones del llanto, la evaluación global de la madre de la respuesta al tratamiento («mejor», «igual» o «peor») no difirió significativamente entre las dos intervenciones. Este estudio indica que las proteínas alimentarias ingeridas por la madre se transfieren a la leche materna y pueden contribuir a los síntomas de cólico en los lactantes alimentados con leche materna. Sin embargo, todavía no se han definido los mecanismos exactos. La contribución relativa de una dieta de eliminación de múltiples alimentos podría no diferenciarse de la eliminación solo de la leche de vaca.

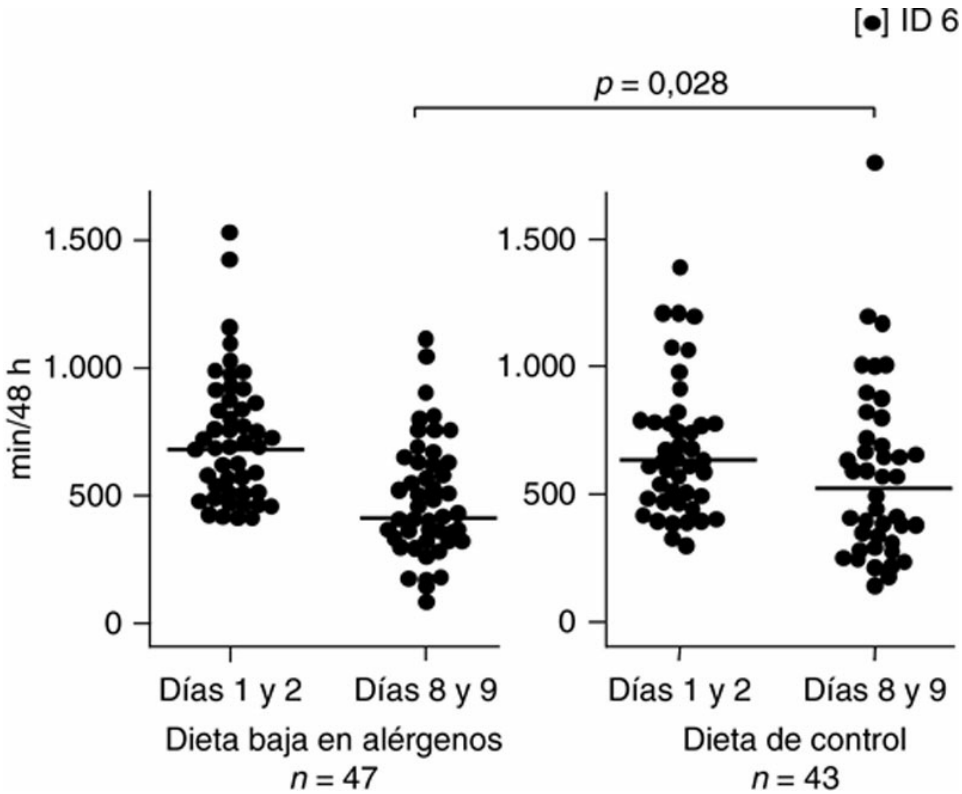


FIGURA 15.3 Efecto de una dieta de eliminación materna en 90 lactantes

menores de 6 semanas de edad alimentados con leche materna. En los lactantes del grupo de dieta baja en alérgenos se produjo una disminución de la duración del llanto/quejas significativamente mayor que en los lactantes de las madres con dieta de control sin restricciones. Con autorización de la referencia 52.

Investigación y tratamiento de los lactantes con cólico y sospecha de alergia alimentaria

Debido a la falta de marcadores de diagnóstico claros para la ALV no mediada por IgE en los lactantes, el tratamiento clínico del cólico suele ser empírico más que basado en la evidencia. Aunque se cree que la ALV está aumentando en los lactantes con llanto persistente, no parece que la mayoría de los lactantes con cólico tengan alergias alimentarias subyacentes. La mayoría de los tratamientos iniciados cuando el llanto es máximo, alrededor de las 6 semanas de edad, no son mejores que el placebo, y generalmente se produce la mejoría espontánea de los síntomas del cólico hacia los 3-4 meses de edad [124]. En los últimos años, la eliminación de proteínas de la leche de vaca de la dieta materna o el uso de fórmulas hipoalérgenas se han convertido en estrategias frecuentes para el tratamiento del cólico del lactante [125]. Hay estudios que apoyan esta práctica, sin embargo, tenían algunas limitaciones metodológicas y en su mayoría no se basaban en la población.

La evaluación diagnóstica de las alergias alimentarias subyacentes en los lactantes con cólico es limitada, porque las reacciones generalmente son ALV no mediada por IgE [126]. Por lo tanto, las pruebas intraepidérmicas o la medición de anticuerpos séricos IgE específicos de la leche de vaca no son clínicamente útiles en estos casos. El diagnóstico de la ALV no mediada por IgE se basa en la demostración de una disminución de la duración del llanto después de la eliminación de la leche de vaca y una recaída de los síntomas después de la provocación con leche de vaca. Una provocación positiva también puede asociarse a otros síntomas, como el aumento de los vómitos/regurgitación, diarrea o eccema [127].

Como el cólico del lactante generalmente mejora hacia los 3-4 meses de edad, la persistencia de los síntomas más allá de los 4 meses puede indicar un mayor riesgo de patologías subyacentes, como ALV. En los lactantes con síntomas de cólicos graves o que no remiten después de los 4 meses y en los que tienen otras características clínicas de ALV (diarrea persistente, vómitos o eccema), debe considerarse una prueba limitada con una dieta sin proteínas de leche de vaca [128]. En los lactantes de menos edad con cólicos, la respuesta clínica a una dieta libre de lácteos es más variable. Los lactantes con cólico que se alimentan con fórmulas en los que se sospecha ALV deben empezar a tomar fórmulas hidrolizadas [53]. No se recomiendan las fórmulas sin lactosa. En los lactantes que se alimentan con leche materna, puede ser eficaz una dieta de eliminación materna, y debe alentarse la continuidad de la lactancia materna [52].

En los lactantes que mejoran en las 2-4 semanas siguientes tras iniciar una

fórmula hipoalérgena o una dieta sin leche de vaca, el diagnóstico de ALV debe confirmarse mediante provocación posterior con leche de vaca, ya sea con una fórmula que contenga leche de vaca o a través de la dieta materna. Sin embargo, como las secuencias de provocación y eliminación de alimentos son engorrosas, los padres no suelen estar motivados para realizar las provocaciones alimentarias formales una vez que se ha conseguido la remisión clínica. Esto puede llevar al uso de dietas de eliminación innecesarias y predisponer a malos resultados nutricionales. Las dietas de eliminación deben estar estrechamente supervisadas por un nutricionista experimentado con el fin de prevenir la ingestión insuficiente de macro- o micronutrientes, tanto para la madre como para el lactante, y hay que hacer un seguimiento de los parámetros de crecimiento del lactante [129]. Muchos lactantes con cólico y ALV tolerarán la proteína de la leche de vaca a los 9-12 meses de edad, y otros seguirán siendo alérgicos a la leche de vaca hasta los 2-3 años [128]. Por eso es importante hacer revisiones a intervalos regulares hasta que se demuestre la tolerancia a la proteína de la leche de vaca.

Conclusión

El cólico del lactante es un problema pediátrico frecuente en los primeros meses de vida. No existe un consenso general sobre su etiología multifactorial más probable. Los factores conductuales y de interacción influyen mucho en su evolución natural. Generalmente, los lactantes con cólico parecen estar bien, y solo en el 5% de los niños con angustia puede encontrarse una explicación médica para la angustia. No es probable que el RGE, la esofagitis o la intolerancia a la lactosa sean la causa de la angustia persistente, aunque a veces están presentes en los lactantes con cólico, y el tratamiento empírico con fármacos antiácidos o fórmulas sin lactosa no es eficaz.

En los lactantes que se alimentan con fórmulas, con cólico de moderado a grave que persiste después de los 3-4 meses de edad, debe intentarse una prueba con una fórmula hipoalérgena. Los lactantes que se alimentan con leche materna pueden responder a una dieta libre de proteínas de leche de vaca de la madre. Después de la remisión de los síntomas, la dieta puede normalizarse gradualmente y pueden introducirse proteínas alimentarias en la dieta, según la tolerancia. Las dietas de eliminación deben estar estrechamente supervisadas por un nutricionista con experiencia, y hay que hacer el seguimiento de los parámetros de crecimiento. Además de las intervenciones dietéticas, el tratamiento con éxito de los lactantes con cólico y sus familias debe dirigirse a los efectos adversos del estrés parental prolongado y la depresión materna.

Bibliografía

1. Lucassen PL, Assendelft WJ, van Eijk JT, et al. Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community. *Arch Dis Child*. 2001;84:398–403.
2. Brazelton TB. Crying in infancy. *Pediatrics*. 1962;29:579–588.
3. Illingworth RS. Three-months' colic. *Arch Dis Child*. 1954;29:165–174.
4. Clifford TJ, Campbell MK, Speechley KN, et al. Sequelae of infant colic: evidence of transient infant distress and absence of lasting effects on maternal mental health. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:1183–1188.
5. Lucassen PL, Assendelft WJ. Systematic review of treatments for infant colic. *Pediatrics*. 2001;108:1047–1048.
6. Garrison MM, Christakis DA. A systematic review of treatments for infant colic. *Pediatrics*. 2000;106:184–190.
7. Barr RG. Colic and crying syndromes in infants. *Pediatrics*. 1998;102:1282–1286.
8. Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB, et al. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic. *Pediatrics*. 1954;14:421–435.
9. Freedman SB, Al-Harthy N, Thull-Freedman J. The crying infant: diagnostic testing and frequency of serious underlying disease. *Pediatrics*. 2009;123:841–848.
10. Hiscock H, Wake M. Infant sleep problems and postnatal depression: a community-based study. *Pediatrics*. 2001;107:1317–1322.
11. Rautava P, Helenius H, Lehtonen L. Psychosocial predisposing factors for infantile colic. *BMJ*. 1993;307:600–604.
12. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997;151:569–572.
13. Hillervik-Lindquist C. Studies on perceived breast milk insufficiency. A prospective study in a group of Swedish women. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1991;376:1–27.
14. Hide DW, Guyer BM. Prevalence of infant colic. *Arch Dis Child*. 1982;57:559–560.
15. Rubin SP, Prendergast M. Infantile colic: incidence and treatment in a Norfolk community. *Child Care Health Dev*. 1984;10:219–226.
16. Carey WB. Colic"—primary excessive crying as an infant-environment interaction. *Pediatr Clin North Am*. 1984;31:993–1005.
17. Michelsson K, Rinne A, Paajanen S. Crying, feeding and sleeping patterns in 1 to 12-month-old infants. *Child Care Health Dev*. 1990;16:99–111.
18. Hogdall CK, Vestermark V, Birch M, et al. The significance of pregnancy, delivery and postpartum factors for the development of

infantile colic. *J Perinat Med*. 1991;19:251–257.
19. Lehtonen L, Korvenranta H. Infantile colic. Seasonal incidence and crying profiles. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149:533–536.
20. Canivet C, Hagander B, Jakobsson I, et al. Infantile colic-less common than previously estimated? *Acta Paediatr*. 1996;85:454–458.
21. Canivet C, Jakobsson I, Hagander B. Colicky infants according to maternal reports in telephone interviews and diaries: a large Scandinavian study. *J Dev Behav Pediatr*. 2002;23:1–8.
22. Clifford TJ, Campbell MK, Speechley KN, et al. Infant colic: empirical evidence of the absence of an association with source of early infant nutrition. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:1123–1128.
23. Wake M, Morton-Allen E, Poulakis Z, et al. Prevalence, stability, and outcomes of cry-fuss and sleep problems in the first 2 years of life: prospective community-based study. *Pediatrics*. 2006;117:836–842.
24. Heine RG, Jordan B, Lubitz L, et al. Clinical predictors of pathological gastro-oesophageal reflux in infants with persistent distress. *J Paediatr Child Health*. 2006;42:134–139.
25. Heine RG. Gastroesophageal reflux disease colic and constipation in infants with food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6:220–225.
26. Putnam PE. GERD and crying: cause and effect or unhappy coexistence? *J Pediatr*. 2002;140:3–4.
27. Feranchak AP, Orenstein SR, Cohn JF. Behaviors associated with onset of gastroesophageal reflux episodes in infants. Prospective study using split-screen video and pH probe. *Clin Pediatr*. 1994;33:654–662.
28. Heine RG, Cameron DJ, Chow CW, et al. Esophagitis in distressed infants: poor diagnostic agreement between esophageal pH monitoring and histopathologic findings. *J Pediatr*. 2002;140:14–19.
29. Moore DJ, Robb TA, Davidson GP. Breath hydrogen response to milk containing lactose in colicky and noncolicky infants. *J Pediatr*. 1988;113:979–984.
30. Ståhlberg MR, Savilahti E. Infantile colic and feeding. *Arch Dis Child*. 1986;61:1232–1233.
31. Heine RG. Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:383–391.
32. Barr RG, Kramer MS, Boisjoly C, et al. Parental diary of infant cry and fuss behaviour. *Arch Dis Child*. 1988;63:380–387.
33. Hunziker UA, Barr RG. Increased carrying reduces infant crying: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 1986;77:641–648.
34. Hill DJ, Menahem S, Hudson I, et al. Charting infant distress: an aid to defining colic. *J Pediatr*. 1992;121:755–758.
35. Barr RG, Paterson JA, MacMartin LM, et al. Prolonged and unsoothable crying bouts in infants with and without colic. *J Dev Behav Pediatr*. 2005;26:14–23.
36. St James-Roberts I, Peachey E. Distinguishing infant prolonged crying

from sleep-waking problems. *Arch Dis Child*. 2011;96:340–344.
37. Canivet C, Jakobsson I, Hagander B. Infantile colic. Follow-up at four years of age: still more "emotional.". *Acta Paediatr*. 2000;89:13–17.
38. Barr RG. Crying in the first year of life: good news in the midst of distress. *Child Care Health Dev*. 1998;24:425–439.
39. Savino F, Castagno E, Bretto R, et al. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic. *Acta Paediatr Suppl*. 2005;94:129–132.
40. Brown M, Heine RG, Jordan B. Health and well-being in school-age children following persistent crying in infancy. *J Paediatr Child Health*. 2009;45:254–262.
41. Rao MR, Brenner RA, Schisterman EF, et al. Long term cognitive development in children with prolonged crying. *Arch Dis Child*. 2004;89:989–992.
42. St James-Roberts IS, Conroy S, Wilsher K. Bases for maternal perceptions of infant crying and colic behaviour. *Arch Dis Child*. 1996;75:375–384.
43. Forsyth BW, Leventhal JM, McCarthy PL. Mothers' perceptions of problems of feeding and crying behaviors. A prospective study. *Am J Dis Child*. 1985;139:269–272.
44. Canivet CA, Östergren PO, Rosen AS, et al. Infantile colic and the role of trait anxiety during pregnancy in relation to psychosocial and socioeconomic factors. *Scand J Public Health*. 2005;33:26–34.
45. Rautava P, Lehtonen L, Helenius H, et al. Infantile colic: child and family three years later. *Pediatrics*. 1995;96:43–47.
46. Beebe SA, Casey R, Pinto-Martin J. Association of reported infant crying and maternal parenting stress. *Clin Pediatr*. 1993;32:15–19.
47. Vik T, Grote V, Escribano J, et al. Infantile colic, prolonged crying and maternal postnatal depression. *Acta Paediatr*. 2009;98:1344–1348.
48. Taubman B. Parental counseling compared with elimination of cow's milk or soy milk protein for the treatment of infant colic syndrome: a randomized trial. *Pediatrics*. 1988;81:756–761.
49. Barr RG, McMullan SJ, Spiess H, et al. Carrying as colic "therapy": a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 1991;87:623–630.
50. Wolke D, Gray P, Meyer R. Excessive infant crying: a controlled study of mothers helping mothers. *Pediatrics*. 1994;94:322–332.
51. Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J Pediatr*. 1990;116:862–867.
52. Hill DJ, Roy N, Heine RG, et al. Effect of a low-allergen maternal diet on colic among breastfed infants: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2005;116:e709–715.
53. Lucassen PL, Assendelft WJ, Gubbels JW, et al. Effectiveness of treatments for infantile colic: systematic review. *BMJ*. 1998;316:1563–1569.
54. Evans RW, Fergusson DM, Allardyce RA, et al. Maternal diet and

infantile colic in breast-fed infants. *Lancet*. 1981;1:1340–1342.
55. Campbell JP. Dietary treatment of infant colic: a double-blind study. *J R Coll Gen Pract*. 1989;39:11–14.
56. Lothe L, Lindberg T, Jakobsson I. Cow's milk formula as a cause of infantile colic: a double-blind study. *Pediatrics*. 1982;70:7–10.
57. Hill DJ, Hudson IL, Sheffield LJ, et al. A low allergen diet is a significant intervention in infantile colic: results of a community-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:886–892.
58. Forsyth BW. Colic and the effect of changing formulas: a double-blind, multiple-crossover study. *J Pediatr*. 1989;115:521–526.
59. Lucas A, St James-Roberts I. Crying, fussing and colic behaviour in breast- and bottle-fed infants. *Early Hum Dev*. 1998;53:9–18.
60. Hill DJ, Hosking CS. Infantile colic and food hypersensitivity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(Suppl):S67–76.
61. Axelsson I, Jakobsson I, Lindberg T, et al. Bovine beta-lactoglobulin in the human milk. A longitudinal study during the whole lactation period. *Acta Paediatr Scand*. 1986;75:702–707.
62. Paganelli R, Atherton DJ, Levinsky RJ. Differences between normal and milk allergic subjects in their immune responses after milk ingestion. *Arch Dis Child*. 1983;58:201–206.
63. Cohen Engler A, Hadash A, Shehadeh N, et al. Breastfeeding may improve nocturnal sleep and reduce infantile colic: potential role of breast milk melatonin. *Eur J Pediatr*. 2012;171:729–732.
64. Brandtzaeg P. The gut as communicator between environment and host: immunological consequences. *Eur J Pharmacol*. 2011;668(Suppl 1):S16–32.
65. Sorva R, Mäkinen-Kiljunen S, Juntunen-Backman K. Beta-lactoglobulin secretion in human milk varies widely after cow's milk ingestion in mothers of infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93:787–792.
66. Palmer DJ, Gold MS, Makrides M. Effect of maternal egg consumption on breast milk ovalbumin concentration. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1186–1191.
67. Vadas P, Wai Y, Burks W, et al. Detection of peanut allergens in breast milk of lactating women. *J Am Med Assoc*. 2001;285:1746–1748.
68. Chirdo FG, Rumbo M, Anon MC, et al. Presence of high levels of non-degraded gliadin in breast milk from healthy mothers. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33:1186–1192.
69 Järvinen KM, Mäkinen-Kiljunen S, Suomalainen H. Cow's milk challenge through human milk evokes immune responses in infants with cow's milk allergy. *J Pediatr*. 1999;135:506–512.
70. Hill DJ, Cameron DJ, Francis DE, et al. Challenge confirmation of late-onset reactions to extensively hydrolyzed formulas in infants with multiple food protein intolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:386–394.

71. Hill DJ, Heine RG, Cameron DJ, et al. The natural history of intolerance to soy and extensively hydrolyzed formula in infants with multiple food protein intolerance. *J Pediatr*. 1999;135:118–121.
72. de Boissieu D, Matarazzo P, Rocchiccioli F, et al. Multiple food allergy: a possible diagnosis in breastfed infants. *Acta Paediatr*. 1997;86:1042–1046.
73. de Boissieu D, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based formula. *J Pediatr*. 2002;141:271–273.
74 Kalliomäki M, Laippala P, Korvenranta H, et al. Extent of fussing and colic type crying preceding atopic disease. *Arch Dis Child*. 2001;84:349–350.
75. Castro-Rodriguez JA, Stern DA, Halonen M, et al. Relation between infantile colic and asthma/atopy: a prospective study in an unselected population. *Pediatrics*. 2001;108:878–882.
76. Johnson CL, Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics*. 2012;129:950–960.
77. Savino F, Cresi F, Pautasso S, et al. Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants. *Acta Paediatr*. 2004;93:825–829.
78. Savino F, Bailo E, Oggero R, et al. Bacterial counts of intestinal Lactobacillus species in infants with colic. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:72–75.
79 Pärtty A, Kalliomäki M, Endo A, Salminen S, Isolauri E. Compositional development of Bifidobacterium and Lactobacillus microbiota is linked with crying and fussing in early infancy. *PLoS One*. 2012;7:e32495.
80. van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:948–955: e1-3.
81. Ege MJ. Intestinal microbial diversity in infancy and allergy risk at school age. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:653–654.
82. Rhoads JM, Fatheree NY, Norori J, et al. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infants with colic. *J Pediatr*. 2009;155:823–828.
83. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, et al. Antagonistic effect of Lactobacillus strains against gas-producing coliforms isolated from colicky infants. *BMC Microbiol*. 2011;11:157.
84. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2010;126:e526–533.
85. Szajewska H, Gyrczuk E, Horvath A. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2013;162:257–262.
86. Sung V, Hiscock H, Tang M, et al. Probiotics to improve outcomes of

colic in the community: Protocol for the Baby Biotics randomised controlled trial. *BMC Pediatr*. 2012;12:135.
87. Hyman PE. Gastroesophageal reflux: one reason why baby won't eat. *J Pediatr*. 1994;125:S103–109.
88. Orenstein SR. Crying does not exacerbate gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1992;14:34–37.
89. Heine RG, Jaquiery A, Lubitz L, et al. Role of gastro-oesophageal reflux in infant irritability. *Arch Dis Child*. 1995;73:121–125.
90. Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R, et al. Gastroesophageal reflux, as measured by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. 1991;88:834–840.
91. Jordan B, Heine RG, Meehan M, et al. Effect of antireflux medication, placebo and infant mental health intervention on persistent crying: a randomized clinical trial. *J Paediatr Child Health*. 2006;42:49–58.
92. Moore DJ, Tao BS, Lines DR, et al. Double-blind placebo-controlled trial of omeprazole in irritable infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr*. 2003;143:219–223.
93. Hill DJ, Heine RG, Cameron DJ, et al. Role of food protein intolerance in infants with persistent distress attributed to reflux esophagitis. *J Pediatr*. 2000;136:641–647.
94. Ravelli AM, Tobanelli P, Volpi S, et al. Vomiting and gastric motility in infants with cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32:59–64.
95. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97:822–827.
96. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:3–20.
97. Straumann A, Bauer M, Fischer B, et al. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a T(H)2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:954–961.
98. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*. 2004;351:940–941.
99. Liacouras CA. Clinical presentation and treatment of pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;7:264–267.
100. Heine RG, Nethercote M, Rosenbaum J, et al. Emerging management concepts for eosinophilic esophagitis in children. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26:1106–1113.
101. Williams J, Watkins-Jones R. Dicyclomine: worrying symptoms associated with its use in some small babies. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;288:901.
102. Savino F, Brondello C, Cresi F, Oggero R, Silvestro L. Cimetropium

bromide in the treatment of crisis in infantile colic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34:417–419.
103. Catto-Smith AG, Tan D, Gall DG, et al. Rat gastric motor response to food protein-induced anaphylaxis. *Gastroenterology*. 1994;106:1505–1513.
104. Catto-Smith AG, Patrick MK, Scott RB, et al. Gastric response to mucosal IgE-mediated reactions. *Am J Physiol*. 1989;257:G704–708.
105. Scott RB, Tan DT, Miampamba M, et al. Anaphylaxis-induced alterations in intestinal motility: role of extrinsic neural pathways. *Am J Physiol*. 1998;275:G812–821.
106. Oliver MR, Tan DT, Kirk DR, et al. Colonic and jejunal motor disturbances after colonic antigen challenge of sensitized rat. *Gastroenterology*. 1997;112:1996–2005.
107. Lothe L, Ivarsson SA, Lindberg T. Motilin, vasoactive intestinal peptide and gastrin in infantile colic. *Acta Paediatr Scand*. 1987;76:316–320.
108. Lothe L, Ivarsson SA, Ekman R, et al. Motilin and infantile colic. A prospective study. *Acta Paediatr Scand*. 1990;79:410–416.
109. Shenassa ED, Brown MJ. Maternal smoking and infantile gastrointestinal dysregulation: the case of colic. *Pediatrics*. 2004;114:e497–505.
110. Savino F, Grassino EC, Guidi C, et al. Ghrelin and motilin concentration in colicky infants. *Acta Paediatr*. 2006;95:738–741.
111. Miller JJ, McVeagh P, Fleet GH, et al. Effect of yeast lactase enzyme on "colic" in infants fed human milk. *J Pediatr*. 1990;117:261–263.
112. Kanabar D, Randhawa M, Clayton P. Improvement of symptoms in infant colic following reduction of lactose load with lactase. *J Hum Nutr Diet*. 2001;14:359–363.
113. Iacono G, Carroccio A, Montalto G, et al. Severe infantile colic and food intolerance: a long-term prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991;12:332–335.
114. Lucassen PL, Assendelft WJ, Gubbels JW, et al. Infantile colic: crying time reduction with a whey hydrolysate: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2000;106:1349–1354.
115. Lothe L, Lindberg T. Cow's milk whey protein elicits symptoms of infantile colic in colicky formula-fed infants: a double-blind crossover study. *Pediatrics*. 1989;83:262–266.
116. Jakobsson I, Lothe L, Ley D, et al. Effectiveness of casein hydrolysate feedings in infants with colic. *Acta Paediatr*. 2000;89:18–21.
117. Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman SS, et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J Pediatr*. 1997;131:741–744.
118. Isolauri E, Sutas Y, Makinen-Kiljunen S, et al. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr*. 1995;127:550–557.

119. Niggemann B, Binder C, Dupont C, et al. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12:78–82.
120. Estep DC, Kulczycki Jr A. Colic in breast-milk-fed infants: treatment by temporary substitution of neocate infant formula. *Acta Paediatr*. 2000;89:795–802.
121. Estep DC, Kulczycki Jr A. Treatment of infant colic with amino acid-based infant formula: a preliminary study. *Acta Paediatr*. 2000;89:22–27.
122. Palmer DJ, Makrides M. Diet of lactating women and allergic reactions in their infants. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9:284–288.
123. Jakobsson I, Lindberg T. Cow's milk proteins cause infantile colic in breast-fed infants: a double-blind crossover study. *Pediatrics*. 1983;71:268–271.
124. Hall B, Chesters J, Robinson A. Infantile colic: a systematic review of medical and conventional therapies. *J Paediatr Child Health*. 2012;48:128–137.
125. Iacovou M, Ralston RA, Muir J, et al. Dietary management of infantile colic: a systematic review. *Matern Child Health J*. 2012;16:1319–1331.
126. Moravej H, Imanieh MH, Kashef S, et al. Predictive value of the cow's milk skin prick test in infantile colic. *Ann Saudi Med*. 2010;30:468–470.
127. Heine RG, Elsayed S, Hosking CS, et al. Cow's milk allergy in infancy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2:217–225.
128. Allen KJ, Davidson GP, Day AS, et al. Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: an expert panel perspective. *J Paediatr Child Health*. 2009;45:481–486.
129. Arvola T, Holmberg-Marttila D. Benefits and risks of elimination diets. *Ann Med*. 1999;31:293–298.

16

Esofagitis eosinófila, gastroenteritis y colitis

Amanda Muir

Chris A. Liacouras *Pediatric Gastroenterology, Division of Gastroenterology and Nutrition, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA*

Conceptos clave

- Los alérgenos alimentarios desempeñan una función importante en la patogenia de la esofagitis eosinófila (EE).
- Las dietas de eliminación o elementales son tratamientos muy eficaces para la EE.
- La EE es distinta de la gastroenteritis eosinófila (GEE).
- Es esencial diferenciar la GEE de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Los trastornos primarios en los que se produce una acumulación de eosinófilos en el aparato digestivo son la EE, la GEE y la colitis eosinófila. El objetivo de este capítulo es proporcionar una visión general de estas enfermedades.

Esofagitis eosinófila

Introducción

Nuestros conocimientos de la esofagitis eosinófila (EE) han evolucionado en los últimos 30 años a partir de informes de casos aislados de pacientes con eosinofilia esofágica prominente (con frecuencia clasificada erróneamente como reflujo gastroesofágico) a un trastorno clínico bien definido. Esta enfermedad ha recibido varios nombres, como EE, esofagitis alérgica, EE primaria y EE idiopática.

Definición

La EE es una enfermedad diferenciada que se define por un diagnóstico clinicopatológico que implica una inflamación eosinófila localizada del esófago. Puesto que los síntomas son similares a los del reflujo gastroesofágico, se requieren biopsias endoscópicas esofágicas para establecer el diagnóstico. La EE se define como la presencia de 15 o más eosinófilos en el campo de alta resolución (CAR) más gravemente afectado (4003) aislado en el esófago y asociado a síntomas clínicos característicos, que no responden al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) adecuados. Antes de hacer el diagnóstico, deben excluirse otras causas reconocidas de eosinofilia esofágica (tabla 16.1).

Tabla 16.1

Diagnóstico diferencial de la eosinofilia esofágica.

– Reflujo gastroesofágico
– Enfermedad inflamatoria intestinal
– Alergia alimentaria
– Gastroenteritis eosinófila
– Celiaquía
– Infección parasitaria
– Enfermedad del tejido conjuntivo
– Alergia farmacológica
– Síndrome hipereosinófilo
– Enteropatía autoinmunitaria
– Esofagitis por *Candida*
– Esofagitis vírica (herpes o citomegalovirus [CMV])
– Síndrome de Churg-Strauss

Incidencia y prevalencia

En 2003, se observó que la incidencia y la prevalencia de la EE en los niños de 0 a 19 años de edad eran de 1 y 4,3 por cada 10.000 niños, respectivamente [1]. Los estudios indican un aumento de la prevalencia en los últimos 10 años [2]. En los adultos, se ha observado que la prevalencia de la eosinofilia esofágica alcanza el 0,2-2,4% en un análisis de una base de datos endoscópica grande de todo el país [3]. La proporción entre los varones y las mujeres, tanto en los niños como en los adultos, es de aproximadamente 3:1 [3,4].

Etiología

No se conoce la etiología exacta, pero se cree que la EE es una respuesta alérgica mixta mediada y no mediada por IgE a antígenos alimentarios, en la que predominan las respuestas celulares no mediadas por IgE [5]. Se cree que la eosinofilia esofágica identificada representa solo una parte de una cascada celular y molecular compleja de interacciones entre los linfocitos Th2, los mastocitos, citocinas como la IL-5 y la IL-13, quimiocinas endógenas como la eotaxina-1 y la eotaxina-3, y los eosinófilos [6].

En varios estudios se ha documentado la resolución de la EE con la evitación estricta de antígenos alimentarios, y en 1995, Kelly et al. publicaron un documento centinela sobre la EE [7]. Kelly estudió a 10 pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico crónico en los que el tratamiento médico y quirúrgico había fracasado (seis pacientes tenían síntomas continuos y eosinofilia esofágica a pesar de haberse sometido a una fundoplicatura). Debido a la sospecha de que la etiología era una respuesta inmunológica anormal a antígenos alimentarios específicos no identificados, se les prescribió a los pacientes una dieta estricta, que consistía en una fórmula basada en aminoácidos, durante una media de 17 semanas. Se observó una mejoría sintomática en un promedio de 3 semanas después de la introducción de la dieta elemental (resolución en ocho pacientes, mejoría en dos). Los 10 pacientes mostraron una mejoría histológica significativa de la eosinofilia esofágica. Posteriormente, los síntomas previos de todos los pacientes se reinvirtieron cuando se reintrodujeron los alimentos. Entonces se realizaron provocaciones alimentarias abiertas y los síntomas reaparecieron en las provocaciones con leche (siete pacientes), soja (cuatro pacientes), trigo (dos pacientes), cacahuetes (dos pacientes) y huevo (un paciente) [7].

Recientemente, Rothenberg et al. han descrito el primer *locus* de susceptibilidad a la EE en 5q22. Se descubrió que uno de los genes en este *locus*, la linfopoyetina estromal del timo (TSLP), se sobreexpresa en muestras de biopsias del esófago de pacientes con EE, en comparación con los controles normales [8]. La TSLP es una citocina de tipo Th2 que se expresa por las células epiteliales de las vías respiratorias, el aparato digestivo y la piel. La citocina TSLP se había relacionado antes con el asma [9], la rinitis alérgica [10] y el eccema [11], lo que probablemente la convierte en un gen de interés en la patogenia de la EE.

Varios autores han indicado que los aeroalérgenos pueden desempeñar una función en el desarrollo de la EE. Mishra y Rothenberg utilizaron un modelo de ratones para demostrar que la inhalación de *Aspergillus* puede causar EE [12]. Descubrieron que los ratones a los que se les provocaba con un alérgeno desarrollaban cantidades elevadas de eosinófilos esofágicos y características de hiperplasia de las células epiteliales que imitan la EE. Además, Spergel informó del caso de una joven de 21 años de edad con EE, asma y rinoconjuntivitis alérgica que empezó a tener síntomas de EE durante las estaciones del polen, que después se resolvieron durante los meses de invierno [13]. Otros estudios de la epidemiología han demostrado que las tasas de diagnóstico de la EE aumentan en verano y otoño, y disminuyen en invierno, lo que indica una posible estacionalidad relacionada con aeroalérgenos destacados en estos períodos de tiempo [14].

Características clínicas

Aunque los informes actuales indican que los pacientes con EE son predominantemente hombres caucásicos jóvenes, puede presentarse en personas de cualquier edad, raza o sexo. Los afectados suelen presentar uno o más de los siguientes síntomas: vómitos, regurgitación, náuseas, dolor epigástrico o torácico, disfagia, pirosis, globo o disminución del apetito [15]. Otros beben grandes cantidades de agua después de cada bocado o mastican en exceso la comida en un intento de compensar estos síntomas. Los síntomas menos frecuentes comprenden retraso del crecimiento, hematemesis y alteración de la motilidad esofágica. Los síntomas pueden ser frecuentes y graves en algunos pacientes, y extremadamente intermitentes y leves en otros (tabla 16.2). La mayoría de los niños experimentan vómitos, náuseas crónicas o regurgitación, mientras que los niños más mayores y los adolescentes desarrollan acidez, dolor epigástrico o episodios de disfagia. Hasta el 50% de los pacientes manifiestan otros síntomas relacionados con alergia, como asma, eccema o rinitis. Además, hasta en el 50% de los casos, uno o los dos padres tienen antecedentes de alergia. La EE debe considerarse seriamente en aquellos pacientes que tienen síntomas graves o persistentes de reflujo gastroesofágico, especialmente si no responden a los fármacos.

Tabla 16.2

Síntomas clínicos de la esofagitis eosinófila.

– Vómitos
– Regurgitación
– Disfagia
– Náuseas
– Dolor epigástrico
– Dolor torácico

– Impactación de alimentos en el esófago
– Dificultades para la alimentación/irritabilidad
– Tos nocturna

Otras complicaciones que pueden presentarse en la EE son retraso del crecimiento, desnutrición, intolerancia alimentaria, estenosis esofágica, hernia hiatal, diámetro del esófago pequeño y perforación esofágica. También puede producirse sobreinfección fúngica o vírica esofágica. Debe realizarse una evaluación endoscópica a todos los pacientes que se estén evaluando para la corrección quirúrgica del reflujo gastroesofágico (fundoplicatura) por si tienen EE, para evitar una cirugía innecesaria [16].

Diagnóstico

Los niños con síntomas crónicos resistentes de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) o disfagia deben evaluarse por si tienen EE. Aunque las pruebas analíticas y radiológicas pueden ser apropiadas en la mayoría de los casos, todos los pacientes deben someterse a una endoscopia superior con biopsia. El diagnóstico de la EE se hace cuando existe esofagitis histológica grave aislada, que no responde a los antiácidos intensivos, asociada a síntomas similares a los que se observan en la ERGE o la disfagia.

Debe realizarse una endoscopia superior para visualizar directamente el esófago y obtener muestras de tejido para el estudio patológico. La EE se define mejor como la presencia de al menos 15 eosinófilos por CAR aislados estrictamente en el esófago. En 1999, Ruchelli evaluó a 102 pacientes que se presentaron con síntomas de ERGE que también tenían al menos un eosinófilo esofágico sin otras alteraciones digestivas [17]. Los pacientes se trataron posteriormente con antiácidos. Se demostró que la respuesta al tratamiento podía clasificarse en tres categorías. Los pacientes que mejoraron y tuvieron una respuesta duradera tenían un promedio de 1,1 eosinófilo por CAR, los pacientes que recayeron al terminar el tratamiento tenían 6,4 eosinófilos por CAR, y los pacientes que permanecieron sintomáticos a pesar del tratamiento tenían un promedio de 24,5 eosinófilos por CAR. Otras anomalías histológicas que suelen encontrarse junto con la eosinofilia son microabscesos, gránulos eosinófilos extracelulares, hiperplasia de células basales, dilatación de los espacios intercelulares y fibrosis de la lámina propia [18,19].

Puesto que la EE se ha descrito como una enfermedad irregular, deben obtenerse múltiples biopsias del esófago proximal y distal [19]. En el pasado, los primeros informes indicaron que los pacientes con EE desarrollaban eosinofilia en la zona proximal o media del esófago; sin embargo, los últimos datos han demostrado que la eosinofilia grave de la mucosa puede

producirse en cualquier parte (proximal, media, distal) del esófago [20-22]. Para hacer un diagnóstico preciso, el resto del tubo digestivo debe ser normal; por lo tanto, deben obtenerse biopsias del antro gástrico y del duodeno para descartar otras enfermedades.

La EE se ha asociado a resultados visuales en la endoscopia en el 68% de los pacientes: formación de anillos concéntricos (que se denomina «traquealización» o «esófago felino»), surcos lineales longitudinales y parches de pequeñas pápulas blancas en la superficie de la mucosa esofágica [23]. La mayoría de los investigadores creen que los anillos y los surcos esofágicos son una respuesta a la inflamación de todo el grosor del tejido esofágico. Parece que las pápulas blancas representan la formación de abscesos eosinófilos. Sin embargo, el esófago puede ser visualmente normal en la endoscopia en más del 30% de los pacientes. Por lo tanto, siempre que se sospeche un diagnóstico de EE, deben realizarse biopsias esofágicas.

En 2000, Fox utilizó la endoecografía con una sonda de alta resolución en pacientes con EE con el fin de determinar el grado de afectación de los tejidos [24]. Comparó ocho pacientes con EE con cuatro pacientes de control sin esofagitis. Descubrió que las capas de tejido del esófago eran más gruesas en los pacientes con EE que en los controles (grosor total de la pared 2,8 frente a 2,2 mm, $p = 0,01$; grosor combinado de la mucosa y la submucosa 1,6 frente a 1,1 mm, $p = 0,01$; grosor de la capa muscular 1,3 frente a 1 mm, $p = 0,05$). Estos hallazgos indican que los pacientes con EE tenían algo más que solo afectación de la superficie por eosinófilos.

Se han utilizado otras pruebas no invasivas en un intento de diagnosticar la EE, pero la endoscopia superior con biopsia es la única prueba que puede determinar con precisión el diagnóstico de la EE. Las otras pruebas de diagnóstico digestivas no invasivas son los estudios radiológicos del aparato digestivo superior, la medición del pH con sonda y la manometría. Aunque las radiografías muestran anomalías anatómicas, no identifican la eosinofilia tisular. Sin embargo, en los pacientes en que se sospecha estenosis esofágica, el estudio del aparato digestivo superior puede proporcionar información importante. Generalmente, los resultados de la medición del pH con sonda en los pacientes con EE son normales o están en el límite. Los pacientes pueden tener ERGE leve secundaria a alteraciones de la motilidad esofágica debido a la infiltración eosinófila del tejido; sin embargo, hasta la fecha no se han observado hallazgos manométricos específicos de la EE.

Pruebas de alergia

Cuando se sospecha que un paciente tiene EE, hay que recomendarle que visite a un alergólogo. La mayoría de los pacientes no tienen eosinofilia periférica sérica o concentraciones elevadas de IgE. Además, se ha observado que estas pruebas no son fiables, porque generalmente responden a los alérgenos ambientales, así como a los alérgenos ingeridos o inhalados. Las pruebas específicas de alérgenos del suero para los anticuerpos IgE

específicos de alimentos tienen una función muy limitada en la EE debido a su baja sensibilidad. Se está investigando el uso de una combinación del recuento absoluto de eosinófilos (RAE) en la sangre periférica, las concentraciones de la neurotoxina derivada de eosinófilos (NDE) y la eotaxina-3 como biomarcadores no invasivos; pero parece que actualmente estas pruebas no tienen la sensibilidad o el valor predictivo negativo necesarios para la práctica clínica generalizada [25].

Se ha intentado una combinación de la prueba intraepidérmica (PIE) y la prueba de parche atópico (PPA) para identificar los alérgenos IgE y no IgE causales, respectivamente. Además, está justificada la PIE para la hipersensibilidad a los aeroalérgenos debido a la posible relación de causalidad entre estos antígenos y la EE [18]. En una población de estudio de 146 pacientes pediátricos, la dieta de eliminación basada en los alimentos identificados con una combinación de la PIE y la PPA dio lugar a la resolución de la eosinofilia esofágica en el 67% de los pacientes, y a la mejoría histológica en el 82% de los pacientes [5,26]. En las personas con EE, la PIE identifica con más frecuencia reacciones positivas al huevo, la leche y la soja. Debido a que en los pacientes con EE la mayoría de los mecanismos de las reacciones alimentarias son no mediados por IgE, la PPA puede desempeñar una función importante en la identificación con éxito de los antígenos alimentarios causantes. En la actualidad, la falta de estandarización de las metodologías de la PPA, además de la variabilidad de la técnica y la interpretación, son posibles explicaciones de los resultados no uniformes de la PPA. La interpretación se basa en ninguna reacción, o una escala de 1, 2 y 3, dependiendo del grado de eritema, pápulas y/o vesículas. Los alimentos que con más frecuencia se identifican con la PPA son el maíz, la soja y el trigo [26].

Tratamiento

Tratamiento agudo

Existen varias opciones de tratamiento disponibles para los pacientes a los que se les ha diagnosticado EE. Actualmente, la mayoría de los investigadores no cree que la exposición esofágica al ácido sea la etiología de la EE; sin embargo, debido a la gravedad de los trastornos de la mucosa y la submucosa que se observan en la EE, suele producirse reflujo ácido secundario. Además, como puede haber alguna superposición histológica entre los pacientes con EE y los que tienen ERGE, es importante excluir el reflujo ácido como una causa de la inflamación del esófago. El reflujo ácido puede causar eosinofilia esofágica significativa. Por lo tanto, se debe prescribir un IBP a los pacientes en los que se sospecha EE para que pueda excluirse la ERGE. En una serie de casos, Ngo et al. identificaron varios pacientes con eosinofilia esofágica significativa que se resolvió 1 mes después de tomar un fármaco IBP [27]. Los pacientes deben tratarse durante 8-12 semanas con un IBP antes del diagnóstico histológico para eliminar la ERGE

como un posible diagnóstico. La dosis para los adultos es de 20-40 mg hasta dos veces al día, y la dosificación pediátrica es 1 mg/kg dos veces al día [18].

Los gastroenterólogos han informado del uso de la dilatación esofágica en pacientes adultos que se presentan con estenosis esofágica aguda secundaria a EE. Aunque la dilatación esofágica puede aliviar la disfagia y mejorar la estenosis esofágica, muchos médicos han descrito el desgarro esofágico durante la endoscopia y la dilatación [28-31]. Antes se habían observado tasas altas de perforación esofágica (hasta del 5%) después de un intento de dilatación endoscópica del esófago en la EE [31,32]. Más recientemente, se ha evaluado la tasa de perforación esofágica en la EE y se ha descubierto que es más consistente con el 1% [33]. Con la dilatación esofágica pueden aliviarse los síntomas hasta durante 23 meses, pero no proporciona ningún grado de cicatrización de la mucosa a no ser que se utilicen a la vez otras opciones terapéuticas [34]. Aunque el riesgo asociado a la dilatación es mucho más bajo de lo que se creía antes, es importante tener en cuenta el tratamiento médico o dietético antes de la dilatación y las circunstancias de cada caso [18].

Los corticoesteroides sistémicos fueron el primer tratamiento médico que se demostró que era eficaz para mejorar tanto los síntomas como la histología del esófago en los pacientes con EE [35]. Los pacientes se trataron con metilprednisolona oral (dosis media, 1,5 mg/kg/día; dosis máxima, 48 mg/día) durante 1 mes. Los síntomas mejoraron significativamente en 19 de 20 pacientes en un promedio de 8 días. La endoscopia y la biopsia se repitieron 4 semanas después de empezar el tratamiento y mostraron la normalización casi completa de la histología esofágica. Sin embargo, tras la interrupción de los corticoesteroides, los síntomas recurrieron en el 90% de los casos. Deben usarse corticoesteroides orales siempre que los pacientes tengan disfagia grave (con o sin estenosis) u otros síntomas clínicos que puedan contribuir a una posible hospitalización a causa de un trastorno alimentario, poco aumento de peso o deshidratación. Aunque los esteroides sistémicos actúan con rapidez, sus desventajas son que no pueden utilizarse de forma crónica, no curan la enfermedad y suelen tener efectos adversos graves tras el uso prolongado (anomalías de los huesos, el crecimiento y el estado de ánimo).

En lugar de prescribir esteroides sistémicos, pueden utilizarse corticoesteroides tópicos [36-39]. Los fármacos, como el propionato de fluticasona, pueden rociarse en la faringe y tragarse. Después de unas semanas, tanto los síntomas clínicos como la histología esofágica mejoran de forma espectacular. Konikoff et al. realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de la fluticasona ingerida en pacientes con EE activa [40]. Treinta y seis pacientes se asignaron al azar para recibir 880 mg de fluticasona al día o un placebo. Se produjo la remisión histológica completa en el 50% de los pacientes tratados con fluticasona y en el 9% de los pacientes que recibieron el placebo. Además, la resolución de los síntomas clínicos fue más frecuente con la fluticasona que con el placebo. Los autores concluyeron que la ingestión de fluticasona fue eficaz en la inducción de la remisión histológica y los síntomas clínicos de la EE en un número significativo de

pacientes.

La ventaja de utilizar esteroides tópicos es que producen menos efectos adversos que los que se observan con los esteroides sistémicos. Las desventajas son que no tratan la enfermedad por completo (la enfermedad suele recurrir cuando se interrumpe el tratamiento) y el desarrollo de posibles efectos adversos, como epistaxis, sequedad de boca y candidiasis esofágica. Cuando se utilizan corticoesteroides tópicos, ingeridos, la dosis inicial varía de 110 a 880 mg, dos veces al día, dependiendo de la edad y el peso del paciente. Los pacientes no deben comer, beber o enjuagarse la boca durante 20-30 min después de usar este fármaco. Deben controlarse otras enfermedades atópicas, ya que la rinitis y las alergias ambientales pueden estar relacionadas con la EE. Hay que realizar una endoscopia al paciente después de 2-3 meses de tratamiento. Si ha mejorado, la fluticasona puede suspenderse empíricamente. El fármaco puede retirarse según la tolerancia, pero en muchos pacientes la enfermedad reaparece. Recientemente, se ha informado del uso de una solución de budesonida viscosa oral con cierta eficacia [41].

También se han utilizado otros fármacos. El cromoglicato de sodio se ha usado como tratamiento para la EE en un pequeño número de pacientes, pero en una serie de 14 pacientes no se observó ninguna mejoría histológica o clínica [42]. También se han utilizado antagonistas de los receptores de leucotrienos para tratar la EE [43]. Se prescribieron dosis de 10 mg/día a los pacientes en remisión que se estaban tratando con esteroides tópicos, pero después de 3 meses de tratamiento hubo pocos cambios en los síntomas o la histología. Las ventajas de usar un antagonista del receptor de leucotrienos son que tiene efectos adversos mínimos y puede aliviar los síntomas clínicos del paciente, pero no existen informes que documenten una mejoría histológica del paciente. Además, los síntomas clínicos del paciente recurren cuando se suspende el fármaco.

Se ha observado que el tratamiento dietético es extremadamente eficaz para los pacientes pediátricos con EE [7,12]. Aunque no hay evidencias definitivas de que la EE sea una alergia alimentaria, se ha demostrado claramente que la eliminación de los antígenos alimentarios trata con éxito tanto los síntomas clínicos como la histopatología subyacente en más del 95% de los pacientes con EE. La eliminación de los alimentos causantes puede seguir varios regímenes terapéuticos. En primer lugar, la eliminación de alimentos específicos puede basarse en las pruebas de alergia y en los antecedentes clínicos [26,44]. En segundo lugar, los alimentos causales más probables pueden eliminarse sin tener en cuenta los antecedentes. Recientemente, en un estudio se utilizó la eliminación de seis alimentos (leche, huevos, trigo, soja, nueces, marisco) sin la ayuda de las pruebas de alergia, y se demostró la resolución de los síntomas en más de dos tercios de los pacientes [13]. Cuando se comparan estos estudios, los resultados son similares. En ambos estudios, la eliminación de alimentos mejoró con éxito los síntomas aproximadamente en el 75% de los pacientes. Por otra parte, aunque la

histología esofágica también mejoró significativamente, en la mayoría de los pacientes no se normalizó.

Aunque hay que hacer todo lo posible para identificar y eliminar los posibles alérgenos alimentarios con una dieta de eliminación, un número significativo de pacientes permanecen sintomáticos y siguen teniendo anomalías de la histología esofágica. En estos casos, suele ser necesaria la administración de una dieta estricta utilizando una fórmula basada en aminoácidos. Como establecieron Kelly y Liacouras, el uso de una dieta elemental en niños tiene un éxito superior al 95% en la resolución tanto de los síntomas clínicos como de las anomalías histológicas de la EE [7,12]. Aunque el uso estricto de una fórmula basada en aminoácidos (que normalmente se proporciona mediante alimentación con sonda nasogástrica) puede ser difícil de entender para los pacientes (y los padres), sus beneficios superan los riesgos de otros tratamientos. Cuando el esófago se ha curado, los alimentos se reintroducen de forma sistemática. Puesto que los síntomas clínicos con frecuencia son erráticos, debe realizarse la endoscopia con biopsia para determinar la mejoría de la histología del esófago.

Según nuestra experiencia con más de 164 pacientes cumplidores que se trataron con una dieta basada en aminoácidos, el 97% de los pacientes presentaron una mejoría clínica e histológica de la EE [42]. De los que necesitaron una dieta elemental, en más del 84% se identificaron antígenos alimentarios específicos y pudieron interrumpir la dieta elemental después de aproximadamente 6 meses usando un protocolo de reintroducción de alimentos gradual (tabla 16.3). La restricción dietética con el uso de una combinación de PPA y PIE sola, sin la necesidad de una dieta elemental, tuvo éxito en más del 50% de 130 niños [44]. La eliminación de los alimentos responsables por lo general no conduce a la resolución inmediata de los síntomas. Más bien, los síntomas mejoran alrededor de 1-3 semanas después de la eliminación del antígeno causante. Además, en los pacientes con EE, los síntomas no siempre se producen inmediatamente después de la reintroducción de los alimentos y pueden regresar después de varios días o semanas. En algunos casos, los antígenos de los alimentos responsables deben identificarse utilizando un abordaje sistemático: los alimentos se eliminan durante 6-8 semanas y se repite la endoscopia. Generalmente, se introducen alimentos nuevos cada 7 días y se repiten las biopsias basándose en los síntomas clínicos o después de haber introducido de cinco a ocho alimentos nuevos. El apoyo nutricional también es un componente importante del tratamiento de los pacientes con EE. Los alimentos que se consideran más antigénicos para la EE son la leche, los huevos, la soja, el maíz, el trigo y la carne de ternera.

Tabla 16.3

Introducción de alimentos después de una dieta elemental en la esofagitis eosinófila.

A	B	C	D
Verduras (no legumbres) Zanahorias, calabacín Boniato Espinacas, brócoli Lechuga Fruta Uvas, pera Melocotón, ciruelas Albaricoque, cerezas Naranja, pomelo, limón, lima, cerezas, fresas, arándanos Otras frutas	Manzana, plátano, kiwi, piña, mango, sandía, melón chino, cantalupo, papaya, guayaba, aguacate Legumbres Habas, garbanzos, judías blancas, negras, rojas y verdes Guisantes Patata blanca	Cereales Arroz, avena, cebada, centeno Carne [a] Cordero, pollo, pavo, cerdo Pescado/marisco Frutos secos Almendras, nueces, avellanas, castañas, nueces pacanas	Leche Maíz Cacahuetes Trigo Carne de ternera Soja Huevos

[a] Progreso de muy cocinado a casi crudo.

Por último, se están desarrollando otros fármacos que se dirigen a las quimiocinas específicas y a otros mediadores inflamatorios que participan en la proliferación, el reclutamiento y la activación de los eosinófilos. Los fármacos como la antiinterleucina-5 (anti-IL-5), el antagonista de los antígenos de activación muy tardía y el anticuerpo monoclonal antieotaxina pueden beneficiar a los pacientes que tienen EE grave. En un pequeño estudio de cuatro pacientes en los que se había identificado EE grave de larga duración, se observó que el tratamiento con anti-IL-5 mejoró la eosinofilia esofágica y de la sangre periférica, así como los síntomas clínicos y la disfagia [45]. Sin embargo, en otros estudios, los resultados han sido más variados. En 2012, Spergel et al. realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Participaron 226 niños y adolescentes con EE. Después de 12 semanas de tratamiento, se descubrió que, aunque los recuentos de eosinófilos habían disminuido significativamente en los grupos de tratamiento, ni los síntomas informados por los pacientes ni la evaluación general del médico habían mejorado significativamente [46].

Tratamiento a largo plazo

El tratamiento a largo plazo de la EE debe dirigirse a aliviar los síntomas y a la curación histológica. En este punto, se ha demostrado que los corticoesteroides tópicos y la restricción dietética tienen éxito en el tratamiento a largo plazo de la EE. Varios informes han demostrado la cicatrización del esófago y la resolución de los síntomas con el tratamiento dietético que va desde la eliminación de algunos alimentos al uso de una dieta elemental total estricta utilizando una fórmula basada en aminoácidos.

A diferencia de la alergia de los lactantes a la proteína de la leche, la mayoría de los pacientes con EE requiere la eliminación del antígeno alimentario a largo plazo, de forma indefinida. En nuestra serie de 231 pacientes, parece que solo unos pocos pacientes «superaron» su alergia alimentaria; sin embargo, la evidencia reciente indica que un número creciente de pacientes puede desarrollar «tolerancia» si se eliminan los antígenos alimentarios durante un período prolongado de tiempo (años) [47].

Con respecto al tratamiento médico, debido a la posibilidad de reflujo

gastroesofágico secundario a la inflamación crónica del esófago, los antiácidos son eficaces para mejorar los síntomas del paciente. La bibliografía reciente sobre casos en adultos indica que el tratamiento con IBP puede estar asociado a un aumento significativo del riesgo de fracturas de cadera si se utiliza durante más de 1 año [48]. Es necesario investigar más sobre la seguridad del tratamiento con IBP a largo plazo en los adultos y los niños, y siempre debe evaluarse el riesgo-beneficio de cualquier fármaco en el contexto clínico de cada paciente. Se ha observado que la fluticasona ingerida, tópica, es un tratamiento eficaz para la EE [23,40]. Desafortunadamente, cuando se interrumpe el tratamiento, la EE casi siempre recurre. Aunque el uso a largo plazo de esteroides tópicos parece razonablemente seguro, se han observado algunos efectos adversos, como candidiasis esofágica, epistaxis y sequedad de boca. Además, no se conocen los efectos a largo plazo sobre el crecimiento, la salud ósea y la fibrosis del esófago.

Gastroenteritis eosinófila (gastroenterocolitis)

Introducción

Gastroenteritis eosinófila (GEE) o gastroenterocolitis es un término general que describe una constelación de síntomas y una infiltración patológica del tubo digestivo por eosinófilos. La GEE fue descrita originalmente por Kaijser en 1937 [49]. Es un trastorno que se caracteriza por eosinofilia tisular que puede afectar a diferentes capas de la pared intestinal y a cualquier lugar desde la boca hasta el ano. En 1970, Klein clasificó la GEE en tres categorías: mucosa, muscular y serosa [50].

Definición

No hay criterios diagnósticos estrictos para la GEE, y su definición ha ido tomando forma en gran medida a partir de varios informes y series de casos. Una combinación de molestias digestivas con los hallazgos histológicos de apoyo es suficiente para hacer el diagnóstico de GEE e investigar el diagnóstico diferencial (tabla 16.4).

Tabla 16.4

Diagnóstico diferencial de la gastroenteritis eosinófila.

Celiaquía	
Enfermedad granulomatosa crónica	Infecciones
	Ancylostoma caninum (anquilostomas)
Tejido conjuntivo	*Anisakis*
Trastornos/vasculitis	*Ascaris*
Lupus eritematoso sistémico	VEB
Esclerodermia	*Enterobius vermicularis* (oxiuros)
Dermatomiositis	*Eustoma rotundatum*
Polimiositis	*Giardia lamblia*
Síndrome de Churg-Strauss	*Helicobacter pylori*
Panarteritis nudosa	*Schistosomiasis trichus*
Otros	
	Strongyloides
Alergias alimentarias	*Toxocara canis*
	Trichinella spiralis
Síndrome hipereosinófilo	Otros
Enfermedad inflamatoria intestinal [a]	
Pólipo fibroide inflamatorio	
Tumores malignos	
Fármacos	
Azatioprina	
Carbamacepina	
Clofacimina	
Enalapril	
Gemfibrocilo	
Oro	
Otros [51,52]	

Nota: Esta lista no es exhaustiva, existen informes de casos de otras etiologías.

[a] Según nuestra experiencia, la enfermedad inflamatoria intestinal (con frecuencia en los niños pequeños) al principio puede manifestarse histológicamente como eosinofilia.

Prevalencia

Actualmente, no se conoce la prevalencia de la GEE. Según nuestra experiencia clínica, la GEE es menos frecuente que la enfermedad inflamatoria intestinal en los niños (7 por 100.000 niños) [53].

Etiología

Todavía no se conoce la etiología exacta de la GEE, aunque ahora se reconoce que se produce como resultado de hipersensibilidad tanto mediada por IgE como no mediada por IgE [54]. La relación entre la respuesta inflamatoria mediada por IgE (alergia típica) y la GEE se basa en el aumento de la probabilidad de otras enfermedades alérgicas, como la enfermedad atópica, las alergias alimentarias y las alergias estacionales [55,56]. Algunos alimentos específicos se han relacionado con la causa de la GEE [57,58]. También se ha

prestado atención a la función de la alteración inmunitaria no mediada por IgE, en particular la interacción entre las citocinas producidas por los linfocitos y los eosinófilos. La IL-5 es un quimiotáctico responsable de la eosinofilia tisular [59]. Desreumaux et al. observaron que, en los pacientes con GEE, las concentraciones de IL-3, IL-5 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) aumentaban significativamente en comparación con los pacientes de control [60]. Una vez reclutados en los tejidos, los eosinófilos pueden reclutar además células similares a través de su propia producción de IL-3 e IL-5, así como por la producción de leucotrienos [61]. Este tipo mixto de desregulación inmunitaria en la GEE tiene implicaciones en la forma en que se diagnostica este trastorno, así como en la forma en que se trata [62].

Características clínicas

La GEE afecta a pacientes de todas las edades, con un ligero predominio masculino. Con más frecuencia, los eosinófilos se infiltran solo en la mucosa, lo que da lugar a síntomas asociados a malabsorción, como retraso del crecimiento, pérdida de peso, diarrea e hipoalbuminemia. Otros síntomas de la GEE son dolor abdominal de tipo cólico, distensión abdominal, disfagia y vómitos [62-64]. Otras características de la enfermedad grave son hemorragia digestiva, anemia ferropénica, enteropatía con pérdida de proteínas (hipoalbuminemia) y retraso del crecimiento [63]. Alrededor del 75% de los pacientes afectados tienen concentraciones sanguíneas elevadas de eosinófilos [63]. Puede producirse ascitis, aunque es muy infrecuente [65,66]. Además, hasta el 50% de los pacientes tienen antecedentes personales o familiares de atopia [67].

En los lactantes, la GEE puede presentarse de una forma parecida a la estenosis hipertrófica del píloro, con vómitos progresivos, deshidratación, alteraciones electrolíticas y engrosamiento de la salida gástrica [68,69]. Cuando un lactante se presenta con esta constelación de síntomas además de síntomas atópicos, como eccema y enfermedad reactiva de las vías respiratorias, un recuento de eosinófilos elevado o antecedentes familiares sólidos de enfermedad atópica, debe considerarse la GEE antes de la intervención quirúrgica.

Las presentaciones poco frecuentes de la GEE son abdomen agudo (que incluso imita la apendicitis aguda), ulceración aislada, obstrucción o lesiones de tipo masa [70-74]. También hay informes de infiltración serosa con eosinófilos, con distensión abdominal asociada, ascitis eosinófila y perforación intestinal [66,72,75-78].

Diagnóstico

La GEE debe considerarse en cualquier paciente con antecedentes de síntomas crónicos, como vómitos, dolor abdominal, diarrea, anemia,

hipoalbuminemia o poco aumento de peso, en combinación con la presencia de eosinófilos en el tubo digestivo. El número de eosinófilos que se define como anormal depende de la localización en el tubo digestivo, y tiene variabilidad geográfica [79,80].

Existen varias pruebas que pueden ayudar en el diagnóstico de la GEE, pero ninguna de ellas es patognomónica y no existen estándares para el diagnóstico. Los eosinófilos en el tubo digestivo deben documentarse antes de que la GEE pueda considerarse verdaderamente un diagnóstico. Esto se hace más fácilmente mediante biopsias del tubo digestivo superior a través de una esofagogastroduodenoscopia y del tubo digestivo inferior a través de la colonoscopia con intubación ileal terminal. Según nuestra experiencia, la enfermedad inflamatoria intestinal es una entidad importante en el diagnóstico diferencial, y la eosinofilia puede ser la presentación inicial, especialmente en los niños pequeños. La GEE de la mucosa puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo. Una revisión de los resultados de la biopsia en 38 niños con GEE reveló que todos los pacientes examinados tenían eosinofilia en la mucosa del antro gástrico [67]. El 79% de los pacientes también tenían eosinofilia en el intestino delgado proximal, en el 60% estaba afectado el esófago y en el 52% estaba afectado el cuerpo gástrico. Los que tenían el colon afectado tendían a tener menos de 6 meses de edad y al final el trastorno se clasificó como colitis alérgica.

En los estudios radiológicos con contraste pueden apreciarse irregularidades de la mucosa o edema, engrosamiento de la pared, ulceración o estrechamiento de la luz. Un patrón de la mucosa en encaje del antro gástrico, que se conoce como *areae gastricae*, es un hallazgo único que puede estar presente en los pacientes con GEE [81].

Deben evaluarse otras causas de eosinofilia, como infección parasitaria, enfermedad inflamatoria intestinal, neoplasia, enfermedad granulomatosa crónica, enfermedad vascular del colágeno y el síndrome hipereosinófilo [82-86] (v. tabla 16.4). En concreto, hay que consultar con un alergólogo, un gastroenterólogo, un especialista en enfermedades infecciosas y un reumatólogo. Si existen signos de obstrucción intestinal, deben realizarse estudios de imagen abdominales y una consulta quirúrgica.

Evaluación analítica

Al contrario que en la EE, se producen eosinofilia periférica o un aumento de la concentración de IgE en aproximadamente el 70% de los individuos afectados [87]. La investigación de las alergias es la misma que para los pacientes con EE, pero suele ser menos reveladora. El estudio diagnóstico de los trastornos infecciosos debe comprender pruebas de huevos y parásitos en las heces en tres muestras de heces separadas, PCR para el virus de Epstein-Barr (VEB) en el suero (y posiblemente en el tejido), el antígeno de *Giardia* y pruebas para *Helicobacter pylori* [88-93]. Deben considerarse las pruebas reumatológicas en el contexto clínico apropiado [94,95]. Las medidas de la

actividad de absorción, como la prueba de absorción de la d-xilosa y las pruebas del hidrógeno espirado para la lactosa, pueden revelar evidencias de malabsorción, que reflejan lesiones del intestino delgado. También pueden considerarse las pruebas serológicas para la enfermedad inflamatoria intestinal, pero hay que tener en cuenta que su sensibilidad es limitada, especialmente en los niños más pequeños [95,96]. Las pruebas de anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) y anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos perinucleares (pANCA) no excluyen el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Tratamiento

Tratamiento agudo

Puesto que la GEE es una enfermedad poco frecuente y de difícil diagnóstico, no existen estudios aleatorizados sobre su tratamiento y hay un debate considerable en cuanto a cuál es el mejor tratamiento.

La alergia alimentaria se considera una de las causas subyacentes de la GEE, y su tratamiento es el mismo que se ha descrito anteriormente para la EE. En algunos casos, la administración de una dieta estricta, utilizando una fórmula elemental, ha tenido éxito [56,97,98]. Desafortunadamente, a diferencia de la EE, las dietas elementales no tienen un éxito uniforme en los pacientes con GEE.

Cuando el uso de una dieta restringida fracasa, suelen utilizarse corticoesteroides debido a su alta probabilidad de éxito en la consecución de la remisión [64]. Sin embargo, cuando se suspenden, la duración de la remisión es variable y puede ser corta, lo que lleva a la necesidad de cursos repetidos o dosis bajas continuas de esteroides [99]. Además, el uso crónico de corticoesteroides aumenta la probabilidad de efectos adversos, como problemas estéticos (facies cushingoide, hirsutismo y acné), disminución de la densidad ósea, alteraciones del crecimiento y cambios de personalidad. Una respuesta a estos efectos adversos ha sido la de buscar sustitutos que pueden actuar como fármacos ahorradores de esteroides y permitir el control de los síntomas al mismo tiempo. La budesonida es una formulación de esteroides con menos toxicidad sistémica que ha tenido éxito en algunos pacientes con GEE [100,101].

La administración oral de cromoglicato sódico se ha utilizado con cierto éxito [63,101-104], y los informes recientes han detallado la eficacia de otros fármacos antiinflamatorios orales. Se observó que el montelukast, un antagonista del receptor de leucotrienos selectivo que se utiliza para tratar el asma, tuvo éxito en el tratamiento de dos pacientes con GEE, tanto solo como combinado con corticoesteroides [105-109]. El tratamiento de la GEE con la inhibición del leucotrieno D4, un factor quimiotáctico potente para los eosinófilos, se basa en la teoría de que la respuesta inflamatoria en la GEE se perpetúa por la presencia de eosinófilos ya presentes en la mucosa. El tosilato de suplatast y el ketotifeno también se han utilizado como tratamientos para

la GEE [104,105]. Se está investigando el tratamiento con anti-IL-5.

Tratamiento a largo plazo

Como en la EE, se debe hacer todo lo posible para identificar y restringir los posibles alérgenos alimentarios en un enfoque por etapas. Debido a las limitadas posibilidades del tratamiento de la GEE, debe utilizarse la combinación de tratamientos que incorpore las mejores posibilidades de éxito con la probabilidad más pequeña de efectos adversos.

Cuando otros tratamientos fracasan, los corticoides siguen siendo un tratamiento fiable para la GEE, y se intenta limitar la dosis total o el número de ciclos de tratamiento cuando sea posible. Debido a la naturaleza difusa e inconsistente de los síntomas en esta enfermedad, la endoscopia con biopsia en serie es una técnica útil e importante para hacer el seguimiento del progreso de la enfermedad. Sobre todo en los niños más pequeños, hay que considerar las manifestaciones proteicas de la enfermedad inflamatoria intestinal en cada endoscopia.

Proctocolitis eosinófila

Introducción

La proctocolitis eosinófila (PE), que también se conoce como proctocolitis alérgica o proctocolitis por la proteína de la leche, se ha reconocido como una de las causas más frecuentes de hemorragia rectal en los lactantes [67,106,107]. Este trastorno se caracteriza por la aparición de sangrado rectal, generalmente en niños menores de 2 meses de edad.

Definición

La PE se define estrictamente como un número anormal de eosinófilos confinados en el colon. Sin embargo, en la práctica clínica no suele realizarse la endoscopia. El diagnóstico se establece cuando los lactantes se presentan con hemorragia rectal que se resuelve cuando se les prescribe una fórmula de proteínas hidrolizadas.

Prevalencia

Se considera que hasta un 7,5% de la población en los países desarrollados tiene alergia a la leche de vaca, aunque hay una gran variación en los datos recogidos [108-110]. La alergia a la proteína de la soja se percibe como menos frecuente que la alergia a la leche de vaca, con una prevalencia aproximadamente del 0,5% [111]. Sin embargo, la intolerancia a la proteína de la soja se hace más prominente en los individuos que han desarrollado proctocolitis provocada por la proteína de la leche, con una prevalencia del 15 al 50% o más en los individuos con hipersensibilidad a la proteína de la leche [112].

Etiología

El aparato digestivo desempeña una función importante en el desarrollo de la tolerancia alimentaria oral. Mediante el proceso de endocitosis por los enterocitos, generalmente los antígenos se degradan en proteínas no antigénicas [113,114]. Aunque el aparato digestivo sirve como una barrera eficaz frente a los antígenos de los alimentos ingeridos, esta barrera puede no estar madura en los primeros meses de vida [115]. Como resultado, los antígenos ingeridos pueden ser más propensos a presentarse intactos al sistema inmunitario. Estos antígenos intactos tienen el potencial de estimular el sistema inmunitario y producir una respuesta inapropiada dirigida al aparato digestivo. Debido a que el componente principal de la dieta del lactante es la leche o las fórmulas, es lógico pensar que los antígenos desencadenantes en la PE son derivados de las proteínas que se encuentran

en ellas. Las proteínas de la leche de vaca y de la soja son los alimentos que se relacionan con más frecuencia con la PE.

Las fórmulas infantiles comerciales disponibles suelen utilizar leche de vaca como fuente de proteínas. Hay al menos 25 proteínas inmunógenas conocidas dentro de la leche de vaca, y las caseínas y la β-lactoglobulina son las más antigénicas [111]. Por esta razón, la sustitución de una fórmula basada en la proteína de la soja por una fórmula a base de proteínas de la leche en pacientes con sospecha de proctocolitis causada por la proteína de la leche no suele tener éxito. Sin embargo, como las fórmulas con proteínas hidrolizadas son caras, los médicos pueden intentar utilizar fórmulas de soja al principio.

La leche materna representa un desafío diferente para el sistema inmunitario. Hasta el 50% de los casos de PE se producen en lactantes alimentados con leche materna; pero, en lugar de desarrollar una alergia a la proteína de la leche humana, se considera que los lactantes están manifestando una alergia a los antígenos ingeridos por la madre y transferidos a través de la leche materna. La transferencia de proteínas de la dieta de la madre a través de la leche materna se demostró por primera vez en 1921 [116]. Más recientemente, se ha establecido la presencia de antígenos de leche de vaca en la leche materna [117-119].

Cuando se produce un problema con el manejo de un antígeno, ya sea secundario a un aumento de la absorción a través de un tubo digestivo inmaduro o a través de un epitelio dañado debido a la gastroenteritis, se produce sensibilización del sistema inmunitario. Después de la sensibilización, la respuesta inflamatoria se perpetúa por la continua exposición al antígeno que la provocó. Esto puede explicar la relación que se ha observado entre la exposición temprana a la proteína de leche de vaca o la gastroenteritis vírica y el desarrollo de alergia [120-122].

Manifestaciones clínicas

La diarrea, la hemorragia rectal y el aumento de la producción de moco son los síntomas típicos que se observan en los pacientes que se presentan con PE [67,123]. Hay una distribución por edad bimodal: la mayoría de los pacientes se presentan en la lactancia (edad promedio en el momento del diagnóstico, 60 días), y el otro grupo se presenta en la adolescencia y al principio de la edad adulta [124].

El lactante típico con PE parece que está bien y no tiene síntomas constitucionales. La hemorragia rectal comienza gradualmente, al principio aparece como pequeñas manchas de sangre. Generalmente, aumenta la frecuencia de las deposiciones y se acompañan de pérdida de agua o estrías de mucosidad. También es frecuente que se produzcan irritabilidad o esfuerzo durante la defecación, que puede llevar a un diagnóstico erróneo inicial de fisura anal. Puede asociarse a síntomas atópicos, como el eccema y la enfermedad reactiva de las vías respiratorias. La exposición continua a los

antígenos que la provocan hace que aumente la hemorragia y, aunque es infrecuente, puede producirse anemia o poco aumento de peso. A pesar de la progresión de los síntomas, generalmente parece que los lactantes están bien. Casi nunca se producen otras manifestaciones de la inflamación del tubo digestivo, como vómitos, distensión abdominal o pérdida de peso (tabla 16.5).

Tabla 16.5

Características de la proctocolitis eosinófila.

- Síntomas clínicos
  - Heces con vetas de sangre
  - Diarrea
  - Dolor abdominal leve
  - 3 meses de edad
  - Generalmente, ganancia de peso normal
  - Buen aspecto
  - Eccema, atopia
- Características analíticas
  - Leucocitos, eosinófilos fecales
  - Eosinofilia periférica leve
  - Con poca frecuencia
    - Hipoalbuminemia
    - Anemia
  - Prueba intraepidérmica, pruebas de la IgE sérica alimentaria específica negativas (por lo general no son necesarias)

Diagnóstico

La PE es principalmente un diagnóstico clínico, aunque varios parámetros analíticos y procedimientos de diagnóstico pueden ser útiles. La evaluación inicial debe dirigirse a la salud general del niño. Un lactante que aparece tóxico no es consistente con el diagnóstico de PE y debe realizarse una evaluación de otras causas de hemorragia del aparato digestivo.

Los estudios de los patógenos bacterianos en las heces, como *Salmonella* y *Shigella,* deben llevarse a cabo en el contexto de la hemorragia rectal. En particular, también debe considerarse una prueba para las toxinas A y B de *Clostridium difficile.* Aunque *C. difficile* puede causar colitis, los lactantes colonizados por este microorganismo pueden ser asintomáticos [125,126]. Puede analizarse una muestra de heces para detectar la presencia de leucocitos y, específicamente, eosinófilos. La sensibilidad de estas pruebas no está bien documentada, y la ausencia de un hallazgo positivo no excluye el

diagnóstico [127]. Los eosinófilos también pueden acumularse en el colon en otros trastornos, como infecciones por oxiuros y anquilostomas, reacciones a fármacos, vasculitis y enfermedad inflamatoria intestinal. Dependiendo de la situación clínica, puede ser importante excluir estos diagnósticos, especialmente en los niños más mayores.

Aunque no siempre es necesaria, la sigmoidoscopia flexible puede ser útil para demostrar la presencia de colitis. Visualmente, puede descubrirse eritema, friabilidad o ulceración franca de la mucosa del colon, aunque la mucosa puede parecer normal o mostrar evidencia de hiperplasia linfoide [128,129]. Generalmente, los hallazgos histológicos comprenden un aumento de los eosinófilos en agregados focales dentro de la lámina propia, que habitualmente conserva la estructura de las criptas. Los hallazgos pueden ser irregulares, por lo que hay que tener cuidado para examinar muchos niveles de cada muestra si es necesario [130,131].

Evaluación analítica

El hemograma completo es útil, ya que la mayoría de los lactantes con PE tiene la hemoglobina normal o en el límite inferior. El recuento de eosinófilos séricos puede estar elevado. Un frotis de heces para eosinófilos (tinción de Wright) también puede apoyar el diagnóstico. Deben realizarse cultivos de heces para huevos y parásitos, bacterias y toxinas de *C. difficile* en el contexto clínico apropiado.

Tratamiento

Tratamiento agudo

En un paciente con buen estado general y una anamnesis consistente con PE, es aceptable cambiar la fórmula de forma empírica. Dado el alto grado de reactividad tanto a la proteína de leche como de soja en los individuos sensibilizados, la mejor elección suele ser una fórmula de proteínas hidrolizadas [121]. Sin embargo, en los casos leves, inicialmente puede intentarse una fórmula de soja, porque las fórmulas de proteínas hidrolizadas son caras. La resolución de los síntomas comienza casi inmediatamente después de la eliminación de los alimentos problemáticos. Aunque los síntomas pueden persistir durante varios días o semanas, lo habitual es una mejoría continua. Si los síntomas no mejoran rápidamente o persisten más de 4-6 semanas, hay que considerar otros antígenos, así como otras posibles causas de la hemorragia rectal. En los lactantes alimentados con leche materna, retirar la leche y los productos que contienen soja de la dieta de la madre puede dar lugar a la mejoría, pero hay que tener cuidado para asegurar que la madre consume las cantidades adecuadas de proteínas y calcio de otras fuentes.

Tratamiento a largo plazo

La PE en los lactantes suele ser benigna y, cuando se retira la proteína de la leche que la provoca, suele resolverse. Aunque la hemorragia macroscópica de las heces suele desaparecer en 72 h, la pérdida de sangre oculta puede persistir durante más tiempo [124]. El pronóstico es excelente y la mayoría de los pacientes pueden tolerar la introducción de la proteína de la leche responsable a los 1-3 años de edad. Dada la posibilidad, si bien poco probable, de una reacción alérgica después de la reintroducción de la leche, debe realizarse una provocación con leche en la consulta del médico cuando el paciente tiene 1 año de edad. Si se produce una reacción, generalmente se repiten las pruebas cuando el lactante tiene 15 meses de edad y luego se deriva a un alergólogo. El pronóstico para la aparición tardía de la PE es menos favorable que para la presentación en los lactantes, y generalmente es crónica y recidivante.

Bibliografía

1. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*. 2004;351:940–941.
2. Cherian S, Smith NM, Forbes DA. Rapidly increasing prevalence of eosinophilic oesophagitis in Western Australia. *Arch Dis Child*. 2006;91:1000–1004.
3. Kapel RC, Miller JK, Torres C, et al. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1316–1321.
4. Franciosi JP, Tam V, Liacouras CA, et al. A case-control study of sociodemographic and geographic characteristics of 335 children with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(4):415–419.
5. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, et al. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:363–368.
6. Mishra A, Rothenberg ME. Intratracheal IL-13 induces eosinophilic esophagitis by an IL-5, eotaxin-1, and STAT6-dependent mechanism. *Gastroenterology*. 2003;125:1419–1427.
7. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology*. 1995;109:1503–1512.
8. Rothenberg ME, Spergel JM, Sherrill JD, et al. Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis. *Nat Genet*. 2010;42(4):289–291.
9. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol*. 2005;174(12):8183–8190.
10. Bunyavanich S, Melen E, Wilk JB, et al. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) is associated with allergic rhinitis in children with asthma. *Clin Mol Allergy*. 2011;9:1.
11. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell-mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol*. 2002;3(7):673–680.
12. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, et al. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest*. 2001;107:83–90.
13. Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:796–797.
14. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, et al. Talley NJ epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(10):1055–1061.
15. Liacouras CA, Markowitz JE. Eosinophilic esophagitis: a subset of

eosinophilic gastroenteritis. *Curr Gastroenterol Rep*. 1999;1:253–258.
16. Liacouras CA. Failed Nissen fundoplication in two patients who had persistent vomiting and eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Surg*. 1997;32:1504–1506.
17. Ruchelli E, Wenner W, Voytek T, et al. Severity of esophageal eosinophilia predicts response to conventional gastroesophageal reflux therapy. *Pediatr Dev Pathol*. 1999;2:15–18.
18. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):3–20.
19. Aceves SS, Newbury RO, Dohil R, et al. Esophageal remodeling in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(1):206–212.
20. Steiner SJ, Gupta SK, Croffie JM, et al. Correlation between number of eosinophils and reflux index on same day esophageal biopsy and 24 hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:801–805.
21. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, et al. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology*. 2003;125:1609–1660.
22. Katzka DA, Eosinophilic esophagitis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2003;6:49–54.
23. Orenstein SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C, et al. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1422–1430.
24. Fox VL, Nurko S, Teitelbaum JE, et al. High-resolution EUS in children with eosinophilic "allergic" esophagitis. *Gastrointest Endosc*. 2003;57:30–36.
25. Konikoff MR, Blanchard C, Kirby C, et al. Potential of blood eosinophils, eosinophil-derived neurotoxin, and eotaxin-3 as biomarkers of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol*. Hepatol 2006;4:1328–1336.
26. Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Beausoleil JL, et al. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:509–511.
27. Ngo P, Furuta GT, Antonioli DA, et al. Eosinophils in the esophagus-peptic or allergic eosinophilic esophagitis? Case series of three patients with esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1666–1670.
28. Straumann A, Rossi L, Simon HU, et al. Fragility of the esophageal mucosa: a pathognomonic endoscopic sign of primary eosinophilic esophagitis? *Gastrointest Endosc*. 2003;57:407–412.
29. Kaplan M, Mutlu EA, Jakate S, et al. Endoscopy in eosinophilic esophagitis: "feline" esophagus and perforation risk. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1:433–437.
30. Croese J, Fairley SK, Masson JW, et al. Clinical and endoscopic

features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc*. 2003;58:516–522.
31. Lucendo AJ, De Rezende L. Endoscopic dilation in eosinophilic esophagitis: a treatment strategy associated with a high risk of perforation. *Endoscopy*. 2007;39:376.
32. Eisenbach C, Merle U, Schirmacher P, et al. Perforation of the esophagus after dilation treatment for dysphagia in a patient with eosinophilic esophagitis. *Endoscopy*. 2006;38:E43–E44.
33. Jung KW, Gundersen N, Kopacova J, et al. Occurrence of and risk factors for complications after endoscopic dilation in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(1):15–21.
34. Schoepfer AM, Gonsalves N, Bussmann C, et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(5):1062–1070.
35. Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K, et al. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;26:380–385.
36. Faubion Jr WA, Perrault J, Burgart LJ, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;27:90–93.
37. Arora AS, Perrault J, Smyrk TC. Topical corticosteroid treatment of dysphagia due to eosinophilic esophagitis in adults. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:830–835.
38. Noel RJ, Putnam PE, Collins MH, et al. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:568–575.
39. Remedios M, Campbell C, Jones DM, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:3–12.
40. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2006;131:1381–1391.
41. Aceves SS, Dohil R, Newbury RO, et al. Topical viscous budesonide suspension for treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:705–706.
42. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:1198–1206.
43. Lucendo AJ, De Rezende LC, Jiménez-Contreras S, et al. Montelukast was inefficient in maintaining steroid-induced remission in adult eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2011;56(12):3551–3558.
44. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma*

Immunol. 2005;95:336–343.
45. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1312–1319.
46. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):456–463.
47. Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis: treatment in 2005. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22:147–152.
48. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *J Am Med Assoc*. 2006;296:2947–2953.
49. Kaijser R. Zur Kenntnis der allergischen Affektioner desima Verdeanungaskanal von Standpunkt desmia Chirurgen aus. *Arch Klin Chir*. 1937;188:36–64.
50. Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, et al. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine (Baltimore)*. 1970;49:299–319.
51. Barak N, Hart J, Sitrin MD. Enalapril-induced eosinophilic gastroenteritis. *J Clin Gastroenterol*. 2001;33:157–158.
52. Kakumitsu S, Shijo H, Akiyoshi N, et al. Eosinophilic enteritis observed during alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2000;35:548–551.
53. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J. Pediatr*. 2003;143:525–531.
54. Spergel JM, Pawlowski NA. Food allergy. Mechanisms, diagnosis, and management in children. *Pediatr Clin North Am*. 2002;49:73–96: vi.
55. Park HS, Kim HS, Jang HJ. Eosinophilic gastroenteritis associated with food allergy and bronchial asthma. *J Korean Med Sci*. 1995;10:216–219.
56. Justinich C, Katz A, Gurbindo C, et al. Elemental diet improves steroid-dependent eosinophilic gastroenteritis and reverses growth failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996;23:81–85.
57. Leinbach GE, Rubin CE. Eosinophilic gastroenteritis: a simple reaction to food allergens? *Gastroenterology*. 1970;59:874–889.
58. Caldwell JH, Sharma HM, Hurtubise PE, et al. Eosinophilic gastroenteritis in extreme allergy. Immunopathological comparison with nonallergic gastrointestinal disease. *Gastroenterology*. 1979;77:560–564.
59. Kelso A. Cytokines: structure, function and synthesis. *Curr Opin Immunol*. 1989;2:215–225.
60. Desreumaux P, Bloget F, Seguy D, et al. Interleukin 3, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interleukin 5 in eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterology*. 1996;110:768–774.
61. Takafuji S, Bischoff SC, De Weck AL, et al. IL-3 and IL-5 prime normal

human eosinophils to produce leukotriene C4 in response to soluble agonists. *J Immunol*. 1991;147:3855–3861.
62. Kweon MN, Kiyono H. Eosinophilic gastroenteritis: a problem of the mucosal immune system? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003;3:79–85.
63. Kelly KJ. Eosinophilic gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30:S28–S35.
64. Whitington PF, Whitington GL. Eosinophilic gastroenteropathy in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1988;7:379–385.
65. Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, et al. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut*. 1990;31:54–58.
66. Santos J, Junquera F, de Torres I, et al. Eosinophilic gastroenteritis presenting as ascites and splenomegaly. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995;7:675–678.
67. Goldman H, Proujansky R. Allergic proctitis and gastroenteritis in children. *Clinical and mucosal biopsy features in 53 cases. Am J Surg Pathol*. 1986;10:75–86.
68. Aquino A, Domini M, Rossi C, et al. Pyloric stenosis due to eosinophilic gastroenteritis: presentation of two cases in mono-ovular twins. *Eur J Pediatr*. 1999;158:172–173.
69. Khan S, Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis masquerading as pyloric stenosis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2000;39:55–57.
70. Redondo-Cerezo E, Cabello MJ, Gonzalez Y, et al. Eosinophilic gastroenteritis: our recent experience: one-year experience of atypical onset of an uncommon disease. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36:1358–1360.
71. Shweiki E, West JC, Klena JW, et al. Eosinophilic gastroenteritis presenting as an obstructing cecal mass—a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:3644–3645.
72. Huang FC, Ko SF, Huang SC, et al. Eosinophilic gastroenteritis with perforation mimicking intussusception. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33:613–615.
73. Siahanidou T, Mandyla H, Dimitriadis D, et al. Eosinophilic gastroenteritis complicated with perforation and intussusception in a neonate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32:335–337.
74. Markowitz JE, Russo P, Liacouras CA. Solitary duodenal ulcer: a new presentation of eosinophilic gastroenteritis. *Gastrointest Endosc*. 2000;52:673–676.
75. Deslandres C, Russo P, Gould P, et al. Perforated duodenal ulcer in a pediatric patient with eosinophilic gastroenteritis. *Can J Gastroenterol*. 1997;11:208–212.
76. Wang CS, Hsueh S, Shih LY, et al. Repeated bowel resections for eosinophilic gastroenteritis with obstruction and perforation. Case report. *Acta Chir Scand*. 1990;156:333–336.
77. Hoefer RA, Ziegler MM, Koop CE, et al. Surgical manifestations of

eosinophilic gastroenteritis in the pediatric patient. *J Pediatr Surg*. 1977;12:955–962.
78. Lerza P. A further case of eosinophilic gastroenteritis with ascites. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8:407.
79. Lowichik A, Weinberg AG. A quantitative evaluation of mucosal eosinophils in the pediatric gastrointestinal tract. *Mod Pathol*. 1996;9:110–114.
80. Pascal RR, Gramlich TL, Parker KM, et al. Geographic variations in eosinophil concentration in normal colonic mucosa. *Mod Pathol*. 1997;10:363–365.
81. Teele RL, Katz AJ, Goldman H, et al. Radiographic features of eosinophilic gastroenteritis (allergic gastroenteropathy) of childhood. *Am J Roentgenol*. 1979;132:575–580.
82. DeSchryver-Kecskemeti K, Clouse RE. A previously unrecognized subgroup of "eosinophilic gastroenteritis". Association with connective tissue diseases. *Am J Surg Pathol*. 1984;8:171–180.
83. Dubucquoi S, Janin A, Klein O, et al. Activated eosinophils and interleukin 5 expression in early recurrence of Crohn's disease. *Gut*. 1995;37:242–246.
84. Levy AM, Yamazaki K, Van Keulen VP, et al. Increased eosinophil infiltration and degranulation in colonic tissue from patients with collagenous colitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1522–1528.
85. Griscom NT, Kirkpatrick Jr JA, Girdany BR, et al. Gastric antral narrowing in chronic granulomatous disease of childhood. *Pediatrics*. 1974;54:456–460.
86. Harris BH, Boles Jr ET. Intestinal lesions in chronic granulomatous disease of childhood. *J Pediatr Surg*. 1973;8:955–956.
87. Caldwell JH, Tennenbaum JI, Bronstein HA. Serum IgE in eosinophilic gastroenteritis. Response to intestinal challenge in two cases. *N Engl J Med*. 1975;292:1388–1390.
88. Tsibouris P, Galeas T, Moussia M, et al. Two cases of eosinophilic gastroenteritis and malabsorption due to Enterobious vermicularis. *Dig Dis Sci*. 2005;50:2389–2392.
89. Chira O, Badea R, Dumitrascu D, et al. Eosinophilic ascites in a patient with toxocara canis infection. *A case report. Rom J Gastroenterol*. 2005;14:397–400.
90. Van Laethem JL, Jacobs F, Braude P, et al. Toxocara canis infection presenting as eosinophilic ascites and gastroenteritis. *Dig Dis Sci*. 1994;39:1370–1372.
91. Papadopoulos AA, Tzathas C, Polymeros D, et al. Symptomatic eosinophilic gastritis cured with Helicobacter pylori eradication. *Gut*. 2005;54:1822.
92. Montalto M, Miele L, Marcheggiano A, et al. Anisakis infestation: a case of acute abdomen mimicking Crohn's disease and eosinophilic gastroenteritis. *Dig Liver Dis*. 2005;37:62–64.

93. Koga M, Fujiwara M, Hotta N, et al. Eosinophilic gastroenteritis associated with Epstein-Barr virus infection in a young boy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33:610–612.
94. Sunkureddi PR, Baethge BA. Eosinophilic gastroenteritis associated with systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:838–839.
95. Schwake L, Stremmel W, Sergi C. Eosinophilic enterocolitis in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Gastroenterol*. 2002;34:487–488.
96. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, et al. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2410–2422.
97. Vandenplas Y, Quenon M, Renders F, et al. Milk-sensitive eosinophilic gastroenteritis in a 10-day-old boy. *Eur J Pediatr*. 1990;149:244–245.
98. Chehade M, Magid MS, Mofidi S, et al. Allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing enteropathy: intestinal pathology, clinical course, and long-term follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42:516–521.
99. Chen MJ, Chu CH, Lin SC, et al. Eosinophilic gastroenteritis: clinical experience with 15 patients. *World J Gastroenterol*. 2003;9:2813–2816.
100. Siewert E, Lammert F, Koppitz P, et al. Eosinophilic gastroenteritis with severe protein-losing enteropathy: successful treatment with budesonide. *Dig Liver Dis*. 2006;38:55–59.
101. Tan AC, Kruimel JW, Naber TH. Eosinophilic gastroenteritis treated with non-enteric-coated budesonide tablets. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:425–427.
102. Van Dellen RG, Lewis JC. Oral administration of cromolyn in a patient with protein-losing enteropathy, food allergy, and eosinophilic gastroenteritis. *Mayo Clin Proc*. 1994;69:441–444.
103. Moots RJ, Prouse P, Gumpel JM. Near fatal eosinophilic gastroenteritis responding to oral sodium chromoglycate. *Gut*. 1988;29:1282–1285.
104. Di Gioacchino M, Pizzicannella G, Fini N, et al. Sodium cromoglycate in the treatment of eosinophilic gastroenteritis. *Allergy*. 1990;45:161–166.
105. Tien FM, Wu JF, Jeng YM, et al. Clinical features and treatment responses of children with eosinophilic gastroenteritis. *Pediatr Neonatol*. 2011;52(5):272–278.
106. Jenkins HR, Pincott JR, Soothill JF, et al. Food allergy: the major cause of infantile colitis. *Arch Dis Child*. 1984;59:326–329.
107. Troncone R, Discepolo V. Colon in food allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(Suppl 2):S89–S91.
108. Gerrard JW, MacKenzie JW, Goluboff N, et al. Cow's milk allergy: prevalence and manifestations in an unselected series of newborns.

Acta Paediatr Scand Suppl. 1973;234:1–21.
109. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy*. 1990;45:587–596.
110. Strobel S. Epidemiology of food sensitivity in childhood—with special reference to cow's milk allergy in infancy. *Monogr Allergy*. 1993;31:119–130.
111. Simpser E. Gastrointestinal allergy. In: Altschuler SM, Liacouras CA, eds. *Clinical Pediatric Gastroenterology*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 1998:113–118.
112. Eastham EJ. Soy protein allergy. In: Hamburger RN, ed. *Allergology, Immunology, and Gastroenterology*. New York: Raven Press; 1989:223–236.
113. Heyman M, Grasset E, Ducroc R, et al. Antigen absorption by the jejunal epithelium of children with cow's milk allergy. *Pediatr Res*. 1988;24:197–202.
114. Husby S, Host A, Teisner B, et al. Infants and children with cow milk allergy/intolerance. Investigation of the uptake of cow milk protein and activation of the complement system. *Allergy*. 1990;45:547–551.
115. Kerner Jr JA. Formula allergy and intolerance. *Gastroenterol Clin North Am*. 1995;24:1–25.
116. Shannon WR. Demonstration of food proteins in human breast milk by anaphylactic experiments in guinea pig. *Am J Dis Child*. 1921;22:223–225.
117. Makinen-Kiljunen S, Palosuo T. A sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for determination of bovine beta- lactoglobulin in infant feeding formulas and in human milk. *Allergy*. 1992;47:347–352.
118. Axelsson I, Jakobsson I, Lindberg T, et al. Bovine beta-lactoglobulin in the human milk. A longitudinal study during the whole lactation period. *Acta Paediatr Scand*. 1986;75:702–707.
119. Pittschieler K. Cow's milk protein-induced colitis in the breast-fed infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990;10:548–549.
120. Vandenplas Y, Hauser B, Van den Borre C, et al. Effect of a whey hydrolysate prophylaxis of atopic disease. *Ann Allergy*. 1992;68:419–424.
121. Juvonen P, Mansson M, Jakobsson I. Does early diet have an effect on subsequent macromolecular absorption and serum IgE? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994;18:344–349.
122. Kaczmarski M, Kurzatkowska B. The contribution of some environmental factors to the development of cow's milk and gluten intolerance in children. *Rocz Akad Med Bialymst*. 1988;33-34:151–165.
123. Katz AJ, Twarog FJ, Zeiger RS, et al. Milk-sensitive and eosinophilic gastroenteropathy: similar clinical features with contrasting

mechanisms and clinical course. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;74:72–78.
124. Hill SM, Milla PJ. Colitis caused by food allergy in infants. *Arch Dis Child*. 1990;65:132–133.
125. Donta ST, Myers MG. Clostridium difficile toxin in asymptomatic neonates. *J Pediatr*. 1982;100:431–434.
126. Cooperstock MS, Steffen E, Yolken R, et al. Clostridium difficile in normal infants and sudden infant death syndrome: an association with infant formula feeding. *Pediatrics*. 1982;70:91–95.
127. Hirano K, Shimojo N, Katsuki T, et al. Eosinophils in stool smear in normal and milk-allergic infants. *Arerugi*. 1997;46:594–601.
128. Anveden-Hertzberg L, Finkel Y, Sandstedt B, et al. Proctocolitis in exclusively breast-fed infants. *Eur J Pediatr*. 1996;155:464–467.
129. Odze RD, Bines J, Leichtner AM, et al. Allergic proctocolitis in infants: a prospective clinicopathologic biopsy study. *Hum Pathol*. 1993;24:668–674.
130. Machida HM, Catto Smith AG, Gall DG, et al. Allergic colitis in infancy: clinical and pathologic aspects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994;19:22–26.
131. Goldman H. Allergic disorders. In: Ming S-C, Goldman H, eds. *Pathology of the Gastrointestinal Tract*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1992:171–187.

17

Enteropatía sensible al gluten

Alberto Rubio-Tapia[1]

Joseph A. Murray[1,2]
[1] *Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA*
[2] *Department of Immunology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA*

Conceptos clave

- La celiaquía es una intolerancia permanente al gluten que produce lesiones en el intestino delgado que se solventan cuando se elimina el gluten de la dieta.
- La celiaquía afecta a 1 de cada 141 residentes en EE. UU.
- La celiaquía está muy asociada a los genes HLA de clase II que codifican las moléculas DQ2 y DQ8.
- La celiaquía puede presentarse con una amplia gama de síntomas multiorgánicos.
- La base del tratamiento de la celiaquía es una dieta que excluya los alimentos con gluten (trigo, cebada y centeno) y que debe seguirse durante toda la vida.

Introducción

La celiaquía, también conocida como enteropatía sensible al gluten, es el resultado final de la colisión entre el sistema inmunitario humano y el cultivo generalizado de trigo (la principal fuente de alimento de la civilización occidental). El punto de contacto es el revestimiento del intestino delgado. La colisión produce inflamación y cambios de la estructura de la mucosa de absorción en las personas susceptibles a la celiaquía. La inflamación conduce a la destrucción y la eventual pérdida de la superficie de absorción (vellosidades), a un aumento de la secreción neta y, potencialmente, a una multitud de consecuencias de la malabsorción (fig. 17.1).

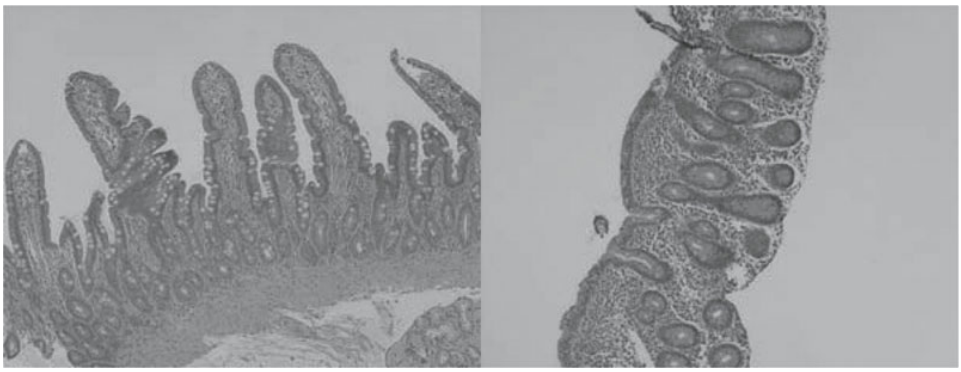


FIGURA 17.1 Hallazgos histológicos en la celiaquía. Mucosa normal (a la izquierda) comparada con los cambios típicos de las lesiones de la mucosa en la celiaquía (a la derecha). Hay pérdida de la estructura de las vellosidades e hiperplasia de las criptas. Los linfocitos y los plasmocitos predominan en la lámina propia inflamada. La densidad de los linfocitos intraepiteliales se incrementa (aumento × 200).

La celiaquía se define como una intolerancia permanente al gluten ingerido que daña el intestino delgado en individuos genéticamente predispuestos y que se resuelve con la eliminación del gluten de la dieta [1].

Clásicamente, la celiaquía produce aumento de la pérdida de la grasa y los ácidos grasos ingeridos en la materia fecal, desnutrición y deficiencia de micronutrientes (hierro, ácido fólico y vitaminas liposolubles), que pueden dar lugar a un síndrome de malabsorción grave. Sin embargo, el trastorno se presenta con frecuencia solo con síntomas vagos o puede permanecer completamente silente durante muchos años a pesar de que existan muchas lesiones en el intestino [2]. La enfermedad es un problema de salud global, y se han descrito casos en las poblaciones occidentales y orientales [3]. Generalmente, el trastorno se resuelve por completo con la exclusión del gluten de la dieta, pero recurre cuando se reintroduce el gluten. Aunque se pensaba que era una enfermedad infrecuente, ahora se reconoce como una enfermedad crónica frecuente que afecta hasta al 1% de la población general en los países occidentales [4].

Otras formas de intolerancia al trigo/gluten

Aunque la celiaquía es la consecuencia patológica más reconocida de la ingestión de gluten, el trigo y el gluten pueden estar relacionados con otros síndromes que se asemejan parcialmente a la celiaquía.

Se han descrito síndromes clínicos de diarrea crónica que responden a la exclusión del gluten en personas que carecen de los cambios estructurales del intestino delgado de la celiaquía. El término hipersensibilidad al gluten no celíaca se utiliza para los trastornos en los que la ingestión de gluten produce manifestaciones morfológicas o sintomáticas a pesar de la ausencia de celiaquía [5]. En un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se demostró que la ingestión de gluten provoca síntomas en los pacientes con hipersensibilidad al gluten no celíaca [6].

El trigo puede producir una respuesta alérgica más clásica, que se caracteriza por respuestas mediadas por IgE o por eosinófilos; su diagnóstico se realiza provocando un antecedente de una reacción inmediata al trigo, que comprende urticaria, sibilancias y angioedema. Aunque la prueba intraepidérmica podría apoyar los alimentos sospechosos, al final puede ser necesaria la prueba de provocación alimentaria oral doble ciega [7].

Etiología

En la celiaquía, las lesiones intestinales se caracterizan por cambios estructurales e inflamatorios de la mucosa del intestino delgado. La respuesta inflamatoria consiste en el aumento del número de linfocitos, plasmocitos y macrófagos en la lámina propia, y el aumento de linfocitos en la capa superficial del epitelio (linfocitos intraepiteliales). Las vellosidades, normalmente finas y altas, se acortan y se aplanan, y aumenta la profundidad de la capa de las criptas. Estos cambios pueden ser irregulares o continuos, pueden afectar a una longitud variable del intestino delgado [8] y pueden causar una pérdida sustancial de la función de absorción del intestino delgado.

La combinación de la predisposición genética, las agresiones ambientales y el sistema inmunitario intestinal culmina en las lesiones de la mucosa intestinal de la celiaquía.

Genética

La base genética de la enfermedad proviene del reconocimiento de que la celiaquía es más frecuente en las familias o en los parientes de los casos (tabla 17.1).

Tabla 17.1

Riesgo de celiaquía en familiares de celíacos confirmados.

Probabilidad de un segundo caso	50%
Hermano	10-20%
Padre	5-10%
Hermano que comparte HLA de riesgo	40%
Hijo	5-10%
Sobrino	5% o menos
Nieto	5%

La celiaquía es un rasgo complejo en el que participan varios genes en la susceptibilidad a la enfermedad. Está muy asociada a los genes del antígeno leucocitario humano (HLA) de clase II localizados en el cromosoma 6 que codifican las moléculas DQ2 y DQ8. La mayoría (95%) de los pacientes son portadores de genes que codifican el haplotipo DQ2 (DQA1*05/DQB1*01), y el resto de los pacientes expresan DQ8 (DQA1*03/DQB1*0302) [9]. La intensidad de la asociación es tal que es prácticamente indispensable portar uno de estos haplotipos del HLA para que se produzca la enfermedad (alto valor predictivo negativo). Sin embargo, el HLA DQ2 está presente en el 30% de los individuos de la población general, por lo que el valor predictivo positivo es bajo. Aún más, existe un efecto de dosis génica en el que la homocigosis aumenta el riesgo de enfermedad, y puede influir en la gravedad o la edad de inicio.

Hay varias razones posibles por las que estos genotipos HLA aumentan el riesgo de celiaquía. En primer lugar, estos haplotipos del HLA se asocian a un mayor riesgo de enfermedades autoinmunitarias en general, debido a que los linfocitos T autorreactivos escapan de la selección en el timo. Las personas con estos genotipos HLA desarrollan un repertorio mayor de linfocitos T que son potencialmente autorreactivos. En segundo lugar, existe una afinidad de unión única entre DQ2 o DQ8 y algunos fragmentos de péptidos del trigo (especialmente si se han modificado) que puede producirse en el intestino.

Los haplotipos HLA confieren al menos el 40-50% de la predisposición genética [10]. Hay otros genes que participan en la susceptibilidad a la celiaquía, tanto dentro como fuera de la región HLA [11]. En el análisis de la relación del genoma completo se han identificado una serie de supuestos «*loci* celíacos». Un *locus* en la región 5q31-33q (CELIAC2) [12] contiene un número de genes de citocinas y se ha relacionado con otras enfermedades autoinmunitarias. Un *locus* en el cromosoma 2q33 (CELIAC3), que abarca el gen CTLA4, se ha asociado en varios estudios, pero se considera que confiere solo un riesgo muy modesto para la celiaquía [13]. Se ha demostrado que un *locus* en el cromosoma 19 (CELIAC4) confiere un riesgo para la celiaquía en ciertas poblaciones [14]. Recientemente, se ha observado un *locus* en el cromosoma 7q en un gran conjunto de familias norteamericanas (muestra étnicamente homogénea), con un mínimo de dos casos de celiaquía [15].

Los factores de riesgo no HLA para la celiaquía pueden ayudar a mejorar la identificación de los individuos de alto riesgo, pero la ganancia diagnóstica de la combinación de los genes no HLA en comparación con el uso de HLA solamente es pequeña [16]. Es necesario mejorar más los modelos diagnósticos y pronósticos basado en los genes no HLA para que sean útiles en la práctica clínica.

Factores ambientales

Durante mucho tiempo se ha sabido que la celiaquía está provocada por proteínas de los cereales, que se conocen colectivamente como «gluten», que derivan del trigo, la cebada y el centeno. Estas plantas de cereales cultivados (plantas de la tribu *Triticeae*) están estrechamente relacionadas con gramíneas de la familia *Poaceae.* Las proteínas de almacenamiento de estos granos son necesarias para la germinación de la semilla. Las proteínas más perjudiciales para las personas susceptibles a la celiaquía son las gliadinas y las gluteninas del trigo, las hordeínas de la cebada y la secalina del centeno [17]. Las avidinas de la avena, aunque se sospecha que son perjudiciales, no son tóxicas para la gran mayoría de los celíacos [18,19].

Estas proteínas tóxicas son grandes y complejas, y contienen muchas secuencias de aminoácidos diferentes (epítopos) que pueden provocar respuestas intensas en la celiaquía. Consisten en proporciones notablemente grandes de residuos de glutamina (35%) y prolina (20%) [20]. Los residuos de prolina son especialmente importantes, porque confieren a las proteínas una

alta resistencia a la proteólisis en el intestino. Esta digestión incompleta favorece la persistencia de los epítopos de los péptidos inmunógenos [21]. Además, los residuos de prolina favorecen la reacción inmunológica al gluten por: 1) la mejora del reconocimiento y la presentación de los péptidos por células que contienen HLA DQ2, y 2) la desamidación selectiva de la glutamina por la transglutaminasa tisular (tTG), que aumenta las propiedades inmunógenas del gluten.

Los antecedentes de gastroenteritis infecciosa [22], la infección por rotavirus [23] y las prácticas de alimentación de los lactantes (introducción brusca de gluten sin lactancia materna) [24] se han asociado a un mayor riesgo de celiaquía. Es posible que puedan identificarse otros desencadenantes de la enfermedad en el futuro.

Modulación de la permeabilidad intestinal

El aumento de la permeabilidad intestinal provocado por el gluten es un fenómeno temprano en la patogenia de la celiaquía [25]. Permite la entrada de péptidos de gliadina y aumenta la respuesta inmunitaria en la lámina propia [26]. Los mecanismos responsables son complejos y comprenden la disfunción de las uniones estrechas (intercelulares), la translocación transepitelial y la apoptosis epitelial [27,28]. Los detalles moleculares de estos procesos están más allá del alcance de este capítulo, pero son objetivos potenciales para los tratamientos no dietéticos de la celiaquía.

Factores inmunológicos

La mucosa intestinal responde constantemente a una miríada de antígenos extraños en la luz intestinal, como alimentos, bacterias, virus y toxinas. Debe hacerlo de una forma que proteja al huésped de los patógenos y las toxinas, pero que permita la entrada controlada de los nutrientes. El sistema inmunitario intestinal es un medio con un equilibrio delicado en el que tanto la parte innata como la adaptativa del sistema inmunitario están en un estado controlado de inflamación crónica. En la celiaquía, el consumo de gluten altera esta homeostasis, lo que produce inflamación sin control de la mucosa intestinal (fig. 17.2).

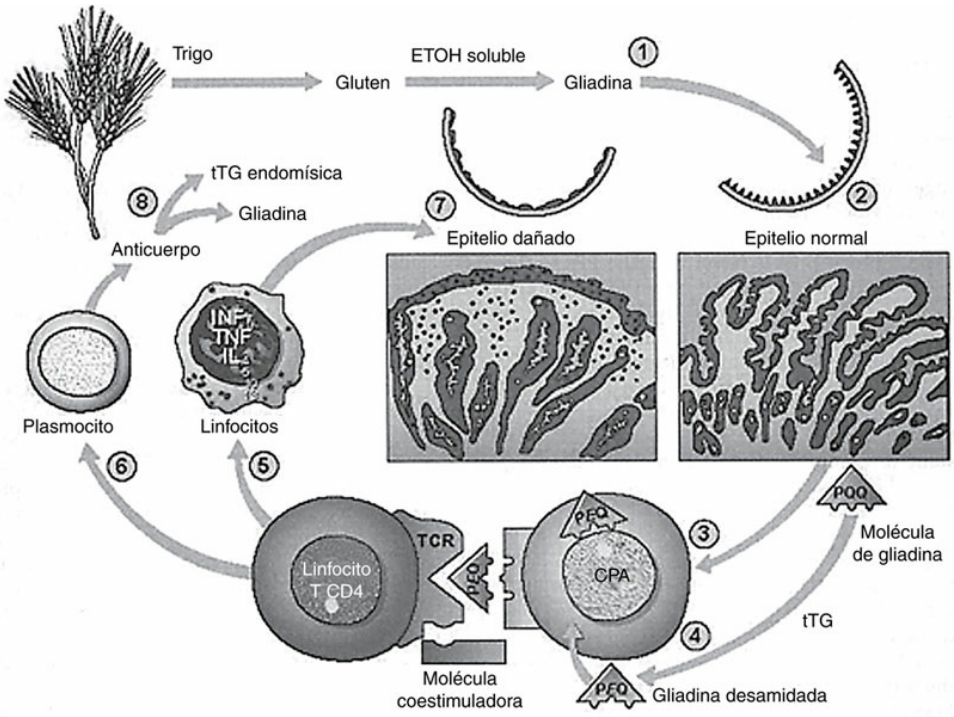


FIGURA 17.2 Patogenia de la celiaquía. En esta ilustración se muestran los pasos que conducen a la celiaquía. (1) La gliadina, la fracción soluble en alcohol del trigo, y otras proteínas similares del centeno y la cebada se someten a digestión parcial en el intestino. (2) Los péptidos resultantes atraviesan la barrera epitelial intestinal. (3) Las moléculas de gliadina nativas se absorben por las CPA tal como están o (4) se someten a la desamidación (la glutamina [Q] cambia a ácido glutámico [E]), después de lo cual se presentan a los linfocitos T activados. Estos linfocitos T activados, a su vez, activan las rutas (5) celular y (6) humoral. (7) Los linfocitos T dan lugar a la producción de más citocinas y al reclutamiento de otros marcadores inflamatorios que producen lesiones epiteliales. (8) Los plasmocitos producen anticuerpos dirigidos contra la gliadina y los autoanticuerpos. No está claro cómo estos anticuerpos causan enfermedad en el intestino, pero los anticuerpos de reacción cruzada pueden causar dermatitis herpetiforme. Tanto los factores ambientales (predominantemente el gluten) como los genéticos dan lugar a la inflamación que conduce a la destrucción de la superficie de absorción del intestino. Adaptado de Encyclopedia of Gastroenterology, copyright The Mayo Foundation con autorización de Mayo Foundation for Medical Education and Research. Reservados todos los derechos.

Respuesta inmunitaria adaptativa

La inmunidad celular parece desempeñar la función principal en las lesiones intestinales de la celiaquía [29]. La secuencia patógena de los acontecimientos se ha descubierto principalmente a través de estudios de provocación *in vivo* en pacientes con celiaquía tratados y en estudios de provocación *in vitro* en las biopsias de pacientes tratados y no tratados [30]. La acumulación y la activación de los linfocitos T de memoria reactivos al gluten en la mucosa duodenal desempeñan una función crucial en la inmunopatogenia de la celiaquía. Los linfocitos T activados aumentan en el intestino delgado, y muchos de ellos responden específicamente al gluten [31]. La respuesta está dominada por una respuesta de citocinas de tipo Th1 restringida al HLA que se caracteriza por el IFN-γ, el factor de necrosis tumoral (TNF) y otras

citocinas proinflamatorias. Estas citocinas producen una migración de los linfocitos en el epitelio de la superficie, el posterior reclutamiento de linfocitos activados, macrófagos y plasmocitos en la lámina propia, y depósitos del complemento en la capa subepitelial [32].

La capa epitelial de la superficie se infiltra predominantemente con un mayor número de linfocitos T CD8 [33]. La mayoría de estas células expresan el receptor αβ, pero una proporción cada vez mayor de células expresan el receptor γδ. Las células intraepiteliales de la capa superficial también expresan el marcador de superficie de los linfocitos citolíticos naturales (NK) CD94 [34]. Estas células migran al compartimento intraepitelial en respuesta a la gliadina, un efecto que puede estar mediado por la interleucina (IL)-15, que se expresa en la superficie de los enterocitos [1]. La respuesta innata al gluten u otros estímulos nocivos pueden afectar a estas células. La respuesta innata proporciona las señales coestimuladoras necesarias para ampliar la respuesta adaptativa inicial [35]. Los enterocitos, los monocitos y las células dendríticas (CD) también pueden desempeñar una función crucial en la amplificación de la respuesta adaptativa inicial. De hecho, las células $CD11c^+$ (un subconjunto único de CD) son responsables de la presentación de los antígenos del gluten a los linfocitos T en la lesión celíaca. Aún más, la interacción CD-linfocitos T en el sitio de la mucosa es un evento temprano en la respuesta inflamatoria de la exposición al gluten [36].

La interrelación compleja entre los enterocitos de la superficie y los fibroblastos de apoyo se interrumpe, lo que lleva a la pérdida de la migración ordenada y la diferenciación de la superficie de las vellosidades. El engrosamiento de las criptas no es tanto una respuesta a la pérdida de los enterocitos superficiales como el resultado de la inflamación y la remodelación de la mucosa. La respuesta inflamatoria probablemente también daña el soporte estructural y la microcirculación de las vellosidades, lo que produce atrofia de las vellosidades. Esta lesión es más intensa en el intestino delgado proximal, y disminuye distalmente, como se demuestra con una cápsula endoscópica [37,38]. También puede observarse infiltración linfocítica superficial del estómago y el colon. La mucosa rectal de la celiaquía no tratada responde a la exposición rectal al gluten [39].

Respuesta humoral

Si no se trata la celiaquía, se produce una potente respuesta humoral. La mucosa intestinal en la celiaquía contiene un gran número de plasmocitos que secretan IgA, IgG e IgM dirigidas contra péptidos del gluten, y anticuerpos contra autoantígenos del tejido conjuntivo. Después de la provocación con gluten en la celiaquía tratada, se produce una acumulación rápida de $DC11c^+CD14^+$, que precede a los cambios estructurales [40]. El compartimento de plasmocitos del duodeno en la celiaquía está enriquecido con células que secretan anticuerpos IgA específicos de la transglutaminasa 2 [41]. Esos anticuerpos se encuentran en el jugo intestinal y el suero. Parece que la dinámica de la respuesta humoral es paralela a la de la lesión celular,

aunque pueden aparecer anticuerpos antes de la recaída de la mucosa y desaparecer antes de la curación. La IgA secretada contra la gliadina puede ser un vano intento de excluir un antígeno perjudicial, mientras que los anticuerpos antitejido conjuntivo pueden dirigirse a antígenos del huésped en el tejido conjuntivo del yeyuno, el cordón umbilical y el endomisio. El objetivo principal del autoantígeno es la enzima tTG [42].

Los anticuerpos de la gliadina pueden observarse en otros trastornos intestinales, pero los anticuerpos del tejido conjuntivo son muy específicos para la celiaquía. La respuesta humoral puede tener una función en algunas de las manifestaciones extraintestinales que se producen en la celiaquía, como la dermatitis herpetiforme (DH), el hipoesplenismo, la nefropatía por IgA, la hepatopatía y el hipoparatiroidismo [43].

Modificación del gluten por la tTG en el huésped

Una característica interesante de la tTG es que su sustrato es la glutamina, que constituye el 35% de los aminoácidos α-gliadina. La tTG por sí misma puede formar complejos con la gliadina, y proporcionar de ese modo linfocitos T que responden a la gliadina para ayudar a los linfocitos B que responden a la tTG, pero están inactivos, a generar una potente respuesta de anticuerpos autodirigidos [44]. Parece probable que la tTG modifica los péptidos de la gliadina, al aumentar la afinidad de unión para el sitio de presentación del antígeno de las dos moléculas de HLA [45]. Curiosamente, los péptidos desamidados no se reconocen en el contexto de los tipos de DQ que no participan en la celiaquía [46]. Esta modificación del huésped del antígeno externo puede ser un paso crucial en la expansión de la respuesta inmunitaria a la molécula de gliadina exógena una vez que se ha liberado la tTG.

Epidemiología

La celiaquía ha suscitado mucho interés en los últimos años desde que se demostró su alta prevalencia (hasta el 1% en casi todos los países estudiados). Esta nueva percepción de la prevalencia ha sido posible, en parte, debido a la utilización y disponibilidad de las pruebas serológicas para celíacos.

La celiaquía se ha descrito en todos los continentes del mundo, en los países desarrollados y en vías de desarrollo, y en diversos grupos raciales [3]. Por lo tanto, el antiguo concepto de celiaquía como una «enfermedad infrecuente y predominantemente europea» es totalmente incorrecto.

En un estudio reciente realizado con una muestra representativa a nivel nacional, se estimó una prevalencia de la celiaquía en EE. UU. del 0,71% (1 de cada 141), con un marcado predominio entre los blancos no hispanos [47].

Sin embargo, la celiaquía sigue siendo un trastorno infradiagnosticado, se diagnostica en menos de 1:10 afectados. El creciente número de casos detectados mediante serología a partir de los estudios de Denver, en los que se hizo el seguimiento serológico anual a una cohorte de nacimientos de sujetos que compartían haplotipos HLA para la celiaquía, apoya el concepto de la detección tardía [48]. Sin embargo, la celiaquía se puede desarrollar en cualquier momento en las personas con ausencia confirmada de autoinmunidad para la celiaquía en el pasado [3,49].

La incidencia de la celiaquía varía de unos países a otros, pero parece que hay una tendencia al aumento en muchos países [50,51]. La prevalencia de la celiaquía en EE. UU. ha aumentado cuatro veces en los últimos 50 años [52].

Las razones del aumento de la incidencia y la prevalencia no están claras, pero probablemente están relacionadas con factores ambientales. En los últimos 20 años, el consumo de trigo se ha multiplicado a nivel mundial, pero sobre todo en América del Norte, donde ha aumentado un 70% por habitante, lo que refleja, en gran medida, el consumo de alimentos preparados preenvasados. El aumento de la exposición al gluten puede dar lugar a un mayor número de sujetos sintomáticos, lo que explica el incremento de la incidencia. Esta explicación no es suficiente para justificar el aumento de la tendencia a la celiaquía, porque un alto porcentaje de los casos nuevos detectados tienen síntomas leves o son completamente asintomáticos, y la mayoría de los casos con celiaquía permanecen sin diagnosticar.

La modificación del trigo para mejorar la producción no se puede descartar como un posible factor que contribuye al aumento de la incidencia de la celiaquía, pero hasta ahora no se ha demostrado. Además, el uso de nuevas tecnologías para mejorar la agricultura ha aumentado la producción y la distribución de trigo en todo el mundo.

Evolución natural de la celiaquía

La celiaquía es una enfermedad crónica y que persiste si no se trata. Puede ser asintomática, a pesar de que la atrofia de las vellosidades haya evolucionado hasta el final y de que la serología sea positiva. Las condiciones necesarias para que se inicie la celiaquía existen desde el principio de la vida, y son una combinación de la predisposición genética y del consumo de los cereales que la provocan.

Una vez que se desarrolla la celiaquía, hay cuatro resultados posibles. Algunos pacientes son sintomáticos, se obtiene un diagnóstico y se inicia el tratamiento. Otros son sintomáticos, pero no se diagnostican y no se tratan. Sin embargo, muchos pacientes permanecen asintomáticos y nunca se diagnostican, y, en algunos pacientes que han permanecido asintomáticos, la enfermedad se diagnostica con algún tipo de detección sistemática.

En muchos pacientes, la celiaquía no se trata y no se conoce el resultado final. Las nuevas evidencias indican que la celiaquía no diagnosticada (y, por lo tanto, no tratada) puede aumentar el riesgo de mortalidad con el tiempo (décadas) [52].

Presentación clínica

La constelación clásica de síntomas y signos que caracterizan el síndrome de malabsorción de la celiaquía comprende diarrea, esteatorrea, pérdida de peso o retraso del crecimiento, distensión abdominal y flatulencia, con múltiples estados de deficiencia [53] (tabla 17.2). Las otras formas en que se presenta la celiaquía, las llamadas presentaciones «no clásicas», son más frecuentes y difíciles de reconocer [54]. Puede parecerse a muchas entidades clínicas frecuentes (la celiaquía se considera el «impostor moderno»), como el síndrome del intestino irritable, deficiencias de micronutrientes individuales, especialmente de hierro, ácido fólico, vitamina B_{12} y vitaminas liposolubles. Otras presentaciones «no clásicas» son osteoporosis secundaria, osteomalacia, ataxia, demencia, fatiga, neuropatía y corea.

Tabla 17.2

Presentaciones de la celiaquía (lista parcial).

Digestivas	No digestivas
Esteatorrea	Dermatitis herpetiforme
Diarrea crónica	Infertilidad
Pérdida de peso	Anemia
Aumento de las transaminasas	Demencia
Pancreatitis recurrente	Osteoporosis
Distensión, dolor abdominal	Neuropatía
Retraso del crecimiento	Defectos del esmalte dental
Linfoma de linfocitos T asociado a enteropatía	Ataxia
Vómitos	Osteomalacia
Obstrucción duodenal	Tetania

De forma parecida, la presentación de la celiaquía en los niños puede producir retraso del crecimiento y del desarrollo intelectual, epilepsia y anomalías dentales como síntomas únicos, sin los síntomas de malabsorción más clásicos del lactante desnutrido con el vientre hinchado y esteatorrea [55].

La celiaquía se define de acuerdo con la presentación clínica y se ha comparado con un iceberg, «el iceberg celíaco». La punta del iceberg representa la parte más evidente del espectro clínico (malabsorción clásica). Si los síntomas del paciente son característicos del síndrome de malabsorción (diarrea, esteatorrea, pérdida de peso y fatiga), se utiliza el adjetivo «clásica». También existe la celiaquía «no clásica», un término que se aplica cuando los pacientes tienen síntomas inespecíficos, como molestias abdominales, distensión abdominal, indigestión o síntomas no digestivos (anemia microcítica). Por lo tanto, este grupo de pacientes tienen síntomas mínimos, pero puede detectarse clínicamente si hay una alta sospecha del diagnóstico. Paradójicamente, ahora la presentación más frecuente de la celiaquía en EE. UU. es la «no clásica». Por último, está la parte sumergida del iceberg: los pacientes tienen evidencias histológicas de celiaquía, pero no se detectan, como, por ejemplo, los grupos de riesgo identificables, como las familias de

las personas con celiaquía y los sujetos con enfermedades asociadas a la celiaquía. En la celiaquía «silente», las biopsias intestinales muestran los cambios morfológicos característicos en los pacientes asintomáticos. Puede haber autoanticuerpos o no. La enfermedad «latente» se refiere a las personas genéticamente susceptibles, sin síntomas o evidencias histológicas de celiaquía, que al final desarrollarán celiaquía. Estos casos se descubren haciendo un seguimiento de autoanticuerpos persistentemente positivos, como los anticuerpos antiendomisio o tTG, en pacientes con DH que inicialmente tienen un intestino delgado aparentemente normal y que después desarrollan celiaquía con una dieta que contiene gluten, o en ocasiones en los familiares asintomáticos de un caso índice.

Crisis celíaca

En los niños y, con menos frecuencia, en los adultos, se ha observado una presentación potencialmente mortal de la celiaquía [56,57]. La llamada «crisis celíaca» se presenta con diarrea aguda profusa, deshidratación, hipopotasemia y acidosis metabólica grave, y es necesario el tratamiento urgente para salvar la vida [58]. Este cuadro clínico dramático puede ser una presentación clínica espontánea o precipitada por la provocación con gluten en pacientes muy sensibles al gluten.

Dermatitis herpetiforme

La DH se caracteriza por erupción polimórfica crónica, intensamente pruriginosa, que produce vesículas y ampollas en las superficies extensoras de los codos y las rodillas, los glúteos y el cuero cabelludo [59]. Existe una leve preponderancia masculina [60]. Es una manifestación cutánea de la respuesta inmunitaria intestinal al gluten ingerido que se caracteriza por el depósito de gránulos de IgA en la unión dermoepidérmica. No se conoce el origen de estos depósitos de IgA en la piel, pero pueden producirse en la mucosa intestinal y es probable que tengan una reacción cruzada con la transglutaminasa epidérmica para el autoantígeno basado en la piel, que está estrechamente relacionada y es similar a la tTG (el autoantígeno principal en el intestino) [61]. Las lesiones intestinales pueden ser asintomáticas en el momento de la presentación de la erupción cutánea, pero son indistinguibles de lo que se observa en la celiaquía. Una prueba serológica positiva refuerza la certeza del diagnóstico cutáneo, y también podría exigir el examen del paciente por las consecuencias de la malabsorción. Sin embargo, no es necesario realizar estas pruebas de anticuerpos o incluso una biopsia intestinal para establecer la función etiológica de la exposición intestinal al gluten en la DH. Puede deducirse de forma fiable por la demostración de los depósitos de IgA granular en la piel. Las pruebas serológicas pueden ser útiles en los casos en que queda alguna duda, por ejemplo, para diferenciarla de la dermatosis ampollosa por IgA lineal, que no es un trastorno sensible al

gluten. Los anticuerpos de gliadina pueden observarse en otros trastornos ampollosos de la piel y no son especialmente útiles en este contexto [62].

En EE. UU., muchos pacientes con DH no se han tratado con una dieta sin gluten (DSG), sino más bien con dapsona, que suprime solo la erupción cutánea. La dosis inicial habitual es de 100 mg/día; sin embargo, la dapsona no previene las lesiones intestinales, pero su beneficio sobre las erupciones puede hacer que el paciente se desvíe o se retrase en tomar las medidas dietéticas adecuadas. Muchos de estos pacientes pueden presentarse años más tarde con síntomas digestivos, anemia y enfermedad ósea metabólica grave, o incluso con tumores malignos. Además, la dapsona tiene efectos adversos graves, como metahemoglobinemia, anemia hemolítica y una reacción idiosincrásica grave que se denomina síndrome de hipersensibilidad a la dapsona [63]. Por lo tanto, debe recomendarse una DSG durante toda la vida como el pilar del tratamiento a largo plazo de la DH.

Pruebas diagnósticas para la celiaquía

Una consideración importante es si el paciente ha seguido una DSG antes de la prueba. Todas las pruebas, incluidas las biopsias intestinales, pueden haber vuelto a la normalidad, lo que hace difícil la confirmación sin reintroducir el gluten en la dieta.

El diagnóstico premoderno de la celiaquía se basaba en la constelación de características, especialmente la esteatorrea y la pérdida de peso o el retraso del crecimiento, que son típicas de la malabsorción franca. Casi al mismo tiempo, en los años cincuenta, los avances en la comprensión de la lesión patológica específica de la mucosa del intestino delgado y su etiología provocada por el gluten mejoraron la precisión con la que podía diagnosticarse la enfermedad; el diagnóstico comprendía la respuesta al tratamiento. Las directrices actuales requieren pruebas histológicas de la enteropatía y una respuesta positiva de los síntomas o signos a una DSG. El requisito anterior de tres grupos de biopsias (en el momento del diagnóstico, después del tratamiento con una DSG y después de la provocación con gluten) era engorroso y, en la mayoría de los casos, no era necesario para establecer y confirmar el diagnóstico de celiaquía.

Las pruebas serológicas han facilitado mucho la identificación de la celiaquía en las personas con cuadros clínicos demasiado leves para justificar la invasión de una biopsia como método de diagnóstico inicial. La disponibilidad inmediata de la serología hace que la detección sea accesible para los médicos de atención primaria y sus pacientes. No solo se han diagnosticado más personas, sino que han surgido muchas otras cuestiones acerca de la exactitud del diagnóstico y de cómo incorporar las pruebas serológicas en el abordaje diagnóstico (fig. 17.3). De hecho, las nuevas directrices de la European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition propusieron la opción para el diagnóstico de la celiaquía sin biopsia intestinal en los niños con síntomas y altos títulos de anticuerpos tTG (> 10 veces el límite superior de la normalidad). Si el paciente acepta esta opción, son necesarias las pruebas de HLA y deben investigarse los anticuerpos antiendomisio en una muestra de sangre diferente [65].

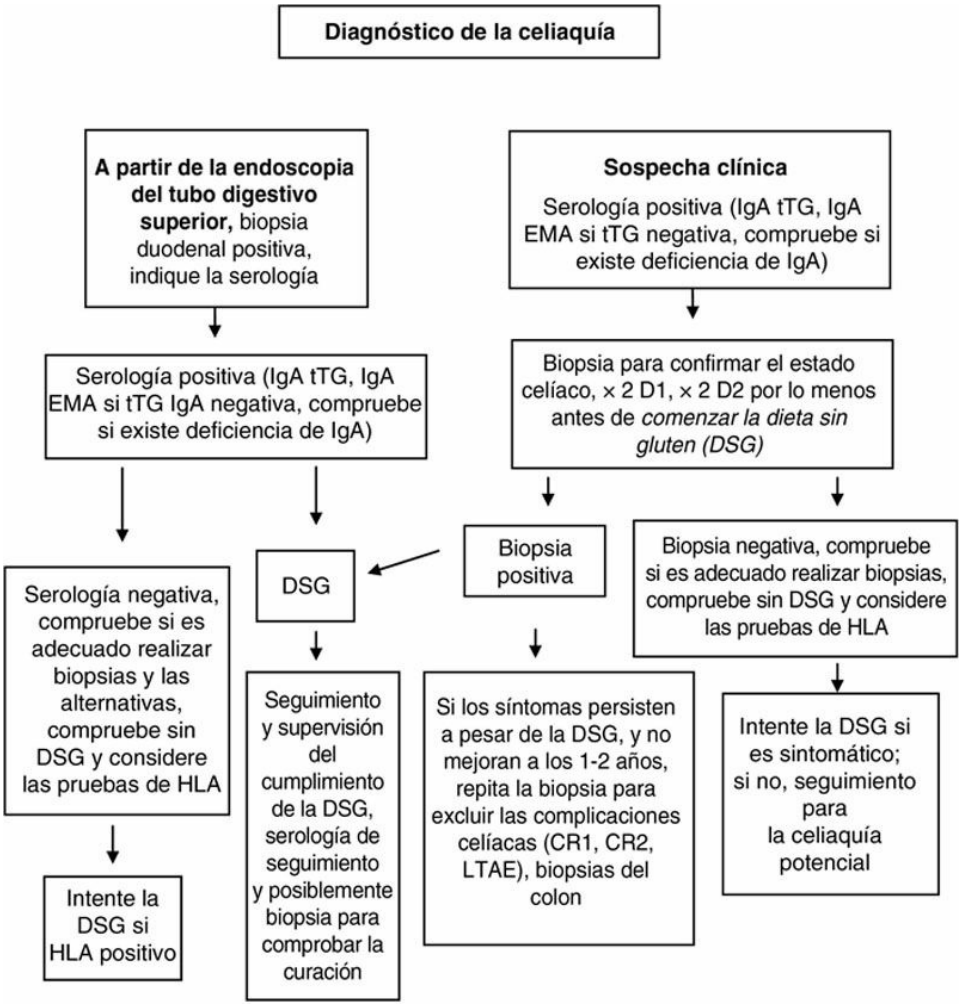


FIGURA 17.3 Abordaje diagnóstico de la celiaquía que utiliza la serología y la histología combinadas. Reproducido a partir de la referencia 64.

Serología

En la tabla 17.3 se muestra un resumen del rendimiento diagnóstico de las pruebas serológicas disponibles para el diagnóstico de la celiaquía. Los anticuerpos antigliadina convencionales ya no se recomiendan. La prueba serológica de elección para el diagnóstico de la celiaquía es la de anticuerpos IgA tTG [66].

Tabla 17.3

Pruebas serológicas para la celiaquía.

Sustrato/antígeno	Isotipo del anticuerpo	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Gliadina	IgA	31-100	85-100
Gliadina	IgG	46-100	67-100
Endomisio	IgA[a]	57-100	95-100
Transglutaminasa tisular	IgA[a]	92-98	98
Péptidos de gliadina desamidada	IgA[a]	88	95

[a] La IgG está disponible, pero no se recomienda en pacientes sin deficiencia de IgA.

Biopsias intestinales

Es necesario realizar múltiples biopsias del duodeno, porque las lesiones celíacas pueden ser irregulares. Una biopsia del bulbo, además de cuatro biopsias del duodeno distal, puede mejorar el rendimiento diagnóstico para la celiaquía [67,68]. La localización ideal de la biopsia del bulbo duodenal puede ser en la posición 9 o 12 en punto [69]. Desafortunadamente, la adhesión a la obtención de múltiples biopsias (≥ 4 especímenes) es baja (alrededor del 35%) en EE. UU. [70]. La biopsia debe ser interpretada por un patólogo experto que conozca todo el espectro de las lesiones histológicas de la celiaquía. La clasificación histológica que más se utiliza es la que ha descrito Marsh [38]. En resumen, Marsh tipo 0 se refiere a una mucosa normal. Marsh tipo 1, o lesión «infiltrativa», se caracteriza por linfocitosis intraepitelial en ausencia de otras anomalías, pero no es específica de la celiaquía. Marsh tipo 2, o lesión «hiperplásica», se caracteriza por linfocitosis intraepitelial con hiperplasia de las criptas. Marsh tipo 3, o lesión «atrófica», se caracteriza por atrofia parcial (3a), atrofia subtotal (3b) o atrofia total (3c) [71]. Marsh tipo 4 se refiere a la lesión «hipoplásica» más grave. Corraza et al. propusieron una clasificación simplificada con solo tres grupos histológicos para los pacientes celíacos con aumento de los linfocitos intraepiteliales (> 25/100 enterocitos): A, no atrófica; B1, atrófica, proporción vellosidades/criptas < 3:1; y B2, atrófica, sin vellosidades detectables [72]. La clasificación simplificada tiene mayor concordancia entre los observadores que la clasificación de Marsh modificada.

Provocación con gluten

Ya no es necesario repetir la provocación en la mayoría de los pacientes con un diagnóstico bien establecido de celiaquía. Sin embargo, en los pacientes que tenían menos de 3 años cuando se les diagnosticó por primera vez o en los que siguen una DSG y están buscando una confirmación del diagnóstico, puede ser adecuada una provocación formal con gluten [73]. Generalmente, esto no es necesario si se realizó una biopsia al paciente cuando seguía una dieta con gluten. La revisión de las diapositivas originales de las pruebas histológicas, si están disponibles, puede ser suficiente para confirmar el diagnóstico. La ausencia de HLA DQ2 y DQ8 hace que la celiaquía sea muy improbable y la provocación innecesaria.

El tiempo que un paciente tarda en recaer tras la provocación con gluten es bastante variable [74]. El gluten de tres o cuatro rebanadas de pan de trigo integral al día debe ser suficiente para producir lesiones en 2-4 semanas, aunque puede pasar más tiempo antes de que aparezca el patrón completo de la lesión. Puede ser necesario reducir la dosis en algunos pacientes muy sensibles para prevenir los síntomas graves. La mayoría de los pacientes recae

dentro de un período de 6 meses, aunque, en casos infrecuentes, pueden pasar años hasta la recaída.

Tratamiento

Tratamiento dietético

La base del tratamiento de la celiaquía es seguir una dieta que excluya los alimentos con gluten durante toda la vida [75] (tabla 17.4). Los pacientes pueden tener dificultades para aceptar que algo tan fundamental para su dieta como el trigo puede hacerles daño. El paciente puede estar motivado con la expectativa de lo que suele ser una mejoría espectacular del bienestar general, además de la mejoría de los síntomas digestivos [76]. Una DSG debe producir una mejora inmediata e incluso espectacular de los síntomas [77]. La recuperación es más rápida y completa en los niños que en los adultos. Los síntomas pueden tardar 3-6 meses en resolverse, y la curación completa del intestino puede tardar más tiempo, especialmente en los adultos [78].

Tabla 17.4

Fuentes de gluten en la dieta.

Cereales y harinas con gluten

Trigo
Centeno
Malta
Cebada
Triticale (híbrido de trigo y centeno)
Cuscús
Kamut
Espelta
Sémola

Alimentos con gluten

Pan
Alimentos empanados
Tartas
Galletas
Galletas saladas
Picatostes
Pasta
Pizza
Rellenos
Tostadas

Fuentes de gluten que con frecuencia se pasan por alto

Cerveza
Caldo
Jarabe de arroz integral
Mezclas de cobertura
Colorante caramelo
Productos de cereales
Ketchup y mostaza
Caramelos
Queso para untar
Patatas fritas y mezclas para mojar
«Harina de maíz» en Europa
Mezclas de chocolate caliente o cacao
Sucedáneos de tocino o de marinados de marisco
Café y té instantáneos, aderezos para ensaladas
Almidón modificado
Saborizantes naturales
Nata no láctea
Alimentos procesados sin grasa
Malta o saborizantes de malta
Carnes y aves procesadas
Algunas marcas de helado
Productos de charcutería
Salsas
Bases de sopa
Salsa de soja
Rellenos
Espesantes
Salsa de tomate

Fuentes inesperadas de gluten

Fármacos (tanto con receta como de venta libre)
Pasta de dientes, fijadores de prótesis
Colas, pastas y rellenos para las paredes
Harina transportada en el aire
Hostias para comulgar
Contaminación cruzada

Las instrucciones detalladas de un nutricionista con experiencia, bien informado, son muy valiosas para la mayoría de los pacientes. Ante la falta de instrucciones para la dieta, muchos pacientes desafortunadamente recurren a libros o a internet para buscar información, y es posible que no entiendan completamente los detalles importantes. Pueden consumir gluten

de forma inadvertida o adoptar una dieta excesivamente restringida deficiente en nutrientes esenciales. Un grupo de apoyo para la celiaquía puede proporcionar información local y apoyo emocional a los pacientes recién diagnosticados.

Antes se creía que la avena era tóxica para la mayoría de los pacientes con celiaquía, pero los últimos estudios controlados han demostrado que una cantidad moderada de un producto con avena pura no perjudicó la cicatrización del intestino ni produjo una recaída. Sin embargo, los productos de avena comerciales pueden estar contaminados con otros cereales. Es necesaria la vigilancia por parte del paciente y el médico si se toma la decisión de incorporar avena en la dieta.

Con frecuencia, lo que parecen ser alimentos seguros contienen fuentes ocultas de gluten. Las listas de ingredientes de los alimentos sin gluten deben revisarse periódicamente por si se han producido cambios. Puede ser difícil determinar la fuente exacta de los cereales de los ingredientes debido a la externalización de la producción. Incluso los artículos no alimentarios pueden contener rastros de gluten y pueden causar síntomas en los pacientes más sensibles. También se puede producir contaminación de los productos supuestamente sin gluten.

La intolerancia a la lactosa afecta a la mitad de los celíacos en el momento del diagnóstico, pero generalmente se resuelve cuando se recupera la mucosa. Puede ser necesario limitar temporalmente la ingesta de lactosa o usar lactasa.

Se administran suplementos de vitaminas o minerales para corregir las deficiencias de hierro, ácido fólico, vitamina B_{12}, calcio y vitaminas liposolubles, según sea necesario. La osteopenia pronunciada y la osteoporosis son frecuentes tanto en los hombres como en las mujeres. A los pacientes con disminución de la densidad ósea axial se les debe aconsejar conseguir al menos 1.200 mg de calcio y dosis de reemplazo de vitamina D. Puede producirse hiperparatiroidismo secundario, pero la tetania es infrecuente. Los suplementos de enzimas pancreáticas pueden ser útiles en los pacientes muy desnutridos, y pueden acelerar la recuperación del peso.

Hay que hacer un seguimiento de todos los pacientes para garantizar el cumplimiento de la DSG y la respuesta [79]. Los adolescentes parecen ser especialmente propensos a no cumplir las restricciones de la dieta [80]. Las concentraciones de todos los anticuerpos disminuyen con la institución de una DSG, con frecuencia en cuestión de semanas; a los 6 meses, tanto la tTG-IgA como la EMA-IgA pueden ser indetectables. Sin embargo, los títulos de anticuerpos de gliadina suelen persistir 1 año o más con la DSG. Se hacen pruebas repetidas para supervisar la dieta, pero una prueba negativa no es un indicador del todo fiable de una ingestión baja de gluten. La mejora de la absorción puede hacer que los pacientes tengan exceso de peso, que aumente la absorción de fármacos, como la terapia sustitutiva tiroidea, o que aumente el colesterol.

Tratamientos no dietéticos

Conocer mejor la patogenia de la celiaquía puede hacer posible el desarrollo de tratamientos no dietéticos [81]. Los enfoques que se están estudiando actualmente son: 1) la alteración enzimática del trigo; 2) los suplementos de enzimas orales; 3) los aglutinantes poliméricos; 4) la modificación de la permeabilidad intestinal, y 5) la inducción de la tolerancia inmunitaria.

Prevención

Lactancia materna e introducción gradual del gluten

Los factores protectores, como la lactancia materna y el retraso en la introducción de grandes cantidades de gluten en la dieta de los lactantes, parecen reducir la probabilidad de desarrollar celiaquía en una edad temprana. Este conocimiento práctico deriva de la experiencia y el análisis de la «epidemia sueca de celiaquía» [82]. En Suecia, se observó una alta incidencia de celiaquía después de cambiar las políticas nacionales sobre alimentación de los lactantes a favor de la introducción de grandes cantidades de gluten a la edad de 6 meses, tras dejar la lactancia materna.

La incidencia de celiaquía sintomática (clínicamente detectable) en los menores de 2 años de edad volvió a los valores «preepidémicos» después de proponer un cambio a nivel nacional de las recomendaciones sobre la alimentación de los lactantes en 1996: se destacó una introducción lenta del gluten en el período en que se va retirando la leche materna, y se recomendó la introducción de pequeñas cantidades de gluten a la edad de 4 meses y continuar con la lactancia materna, en lugar de cantidades más grandes a la edad de 6 meses cuando ya se ha retirado la leche materna [83]. Sin embargo, no se observaron diferencias en la celiaquía sin diagnosticar entre los niños en que se realizó la detección sistemática nacidos antes y después de 1996. Cuando se hizo la detección, el 3% de los niños nacidos durante el período epidémico tenían celiaquía [24]. Por lo tanto, una introducción lenta del gluten durante la lactancia podría proteger a algunos niños de desarrollar celiaquía sintomática, pero podría no protegerlos de las formas subclínicas o silentes de esta enfermedad durante la infancia.

Vacunas

Actualmente no existen vacunas para la celiaquía. Sin embargo, como el gluten se identifica claramente como el factor ambiental más importante y se conoce el autoantígeno (tTG), el desarrollo de una vacuna es hipotéticamente posible. La vacunación profiláctica contra las infecciones neumocócicas puede ser adecuada en el contexto del hipoesplenismo asociado a la celiaquía [84]. Los pacientes con celiaquía tienen una buena respuesta inmunitaria a la vacuna neumocócica polivalente [85]. Por otro lado, se ha observado una falta de respuesta a la vacuna contra la hepatitis B en la celiaquía [86].

Síntomas persistentes o recurrentes

En los pacientes con celiaquía diagnosticada previamente que tienen diarrea persistente o recurrente a pesar de seguir aparentemente una DSG, hay que

analizar cuidadosamente la dieta y comprobar su serología [87,88]. Si ambas son negativas y han pasado menos de 6 meses desde el diagnóstico, debe iniciarse el tratamiento con una dieta sin lactosa y suplementos pancreáticos (sobre todo si existen características de malabsorción y elastasa 1 fecal baja). Las biopsias del colon pueden identificar la colitis microscópica. Si han pasado más de 6 meses desde el diagnóstico, puede ser prudente repetir la biopsia del intestino delgado para evaluar la mejoría. Otras causas de síntomas recurrentes son el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, el síndrome del intestino irritable y la celiaquía resistente [89].

Celiaquía resistente

La celiaquía resistente (CR) es una combinación de malabsorción continua o recurrente grave, desnutrición progresiva, atrofia de las vellosidades intestinales en la biopsia repetida y aumento de la mortalidad a pesar de seguir una DSG durante más de 6 meses [90]. Este trastorno afecta aproximadamente al 3% de los pacientes con celiaquía. Por lo general, los anticuerpos tTG y EMA son negativos. Los pacientes pueden tener úlceras extensas del intestino delgado que se extienden más allá del duodeno distal (yeyunoileítis ulcerosa), con un alto riesgo de perforación, obstrucción y transformación en linfoma [91]. Otras complicaciones poco frecuentes son cavitación de los ganglios linfáticos mesentéricos y esprúe colagenoso (banda de colágeno subepitelial de un grosor superior a 10 μm). La pérdida entérica de proteínas puede ser notable. La presentación clínica comprende desnutrición intensa, pérdida de peso, dolor abdominal y fiebre.

Debe buscarse cuidadosamente la enteropatía asociada al linfoma de linfocitos T. Para establecer el diagnóstico se han utilizado la TC, el estudio radiológico del intestino delgado, la endoscopia de la cápsula, la PET y la enteroscopia de doble balón.

La presencia de linfocitos intraepiteliales aberrantes (CD3-CD3c$^+$, CD8$^-$), detectados mediante inmunohistoquímica (> 50%) o citometría de flujo (> 20%), y clones de linfocitos T en el análisis molecular es la característica específica de la CR II [92,93]. El clon anormal de los linfocitos intraepiteliales expresa CD3 citoplásmico, pero pierde el marcador CD8 de superficie (y otros marcadores de los linfocitos T), y muestra reordenamiento del gen γ del receptor de linfocitos T (TCR) clonales. La ausencia de un clon de los linfocitos T (CR I) tiene un pronóstico mucho mejor, y es probable que se produzca una buena respuesta clínica a los esteroides o la inmunosupresión. La edad más alta en el momento del diagnóstico y la hipoalbuminemia pueden estar asociadas a un mayor riesgo de mortalidad [94,95]. El apoyo nutricional parenteral permite corregir los problemas nutricionales, pero algunos pacientes requieren nutrición parenteral total en sus casas para sobrevivir. El pronóstico de la CR II es malo, un 50% de los pacientes sufren un desenlace mortal, sobre todo después de la progresión a linfoma manifiesto. Actualmente, no existe ningún tratamiento eficaz para la CR II.

Los esteroides y los fármacos inmunosupresores deben usarse con precaución y suelen ser ineficaces. Un tercio de los pacientes con CR II mejoraron clínica e histológicamente con el uso de 2-clorodeoxiadenosina o cladribina; sin embargo, los clones anormales de los linfocitos T persistieron en todos los pacientes y, en el 40%, la enfermedad progresó a linfoma abierto [96]. Se ha observado el éxito del uso de alemtuzumab (anticuerpo monoclonal anti-CD52) [97] o el trasplante hematopoyético de células madre como tratamiento del linfoma de linfocitos T manifiesto [98]. El bloqueo de la interleucina 15 representa una opción prometedora para el tratamiento futuro de la CR de tipo II [99].

Mortalidad en la celiaquía

En los pacientes con celiaquía aumenta ligeramente el riesgo de mortalidad, y la causa más frecuente de la muerte son los trastornos cardiovasculares [100]. Los tumores malignos también son una causa frecuente de mortalidad en estos pacientes [101]. El riesgo de malignidad es mayor durante los primeros 3 años después del diagnóstico, y sigue siendo alto si no se trata la celiaquía [102].

El desarrollo de hipoalbuminemia, anemia, esteatorrea recurrente, pérdida de peso, linfadenopatía, fiebre y malestar general en un paciente previamente estable debe motivar la búsqueda de neoplasias.

Los pacientes con celiaquía que no se trata tienen un riesgo especialmente alto de linfoma de linfocitos T asociado a enteropatía [103], una forma de linfoma de alto grado, por otro lado, infrecuente, que suele ser mortal. El adenocarcinoma del intestino delgado, el melanoma nasofaríngeo y el cáncer de esófago también son más frecuentes en la celiaquía [104]. Por otro lado, se ha observado una incidencia menor de cáncer de mama en las mujeres con celiaquía.

Las complicaciones no malignas también desempeñan una función en la mortalidad en la celiaquía. Las enfermedades cardiovasculares son la causa más frecuente de muerte entre los pacientes celíacos, según un estudio a gran escala basado en la población [100].

Bibliografía

1. Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Cupelli F, et al. Epithelium derived interleukin 15 regulates intraepithelial lymphocyte Th1 cytokine production, cytotoxicity, and survival in coeliac disease. *Gut*. 2006;55(4):469–477.
2. Lee SK, Green PH. Celiac sprue (the great modern-day imposter). *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(1):101–107.
3. Catassi C. The world map of celiac disease. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2005;35(1):37–55.
4. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003;163(3):286–292.
5. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62:43–52.
6. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(3):508–514.
7. Palosuo K. Update on wheat hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3(3):205–209.
8. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (‘celiac sprue’). *Gastroenterology*. 1992;102(1):330–354.
9. Tollefsen S, Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, et al. HLA-DQ2 and -DQ8 signatures of gluten T cell epitopes in celiac disease. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2226–2236.
10. van Heel DA, Hunt K, Greco L, et al. Genetics in coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(3):323–339.
11. Ahn R, Ding YC, Murray J, et al. Association analysis of the extended MHC region in celiac disease implicates multiple independent susceptibility loci. *PLoS One*. 2012;7(5):e36926.
12. Greco L, Corazza G, Babron MC, et al. Genome search in celiac disease. *Am J Hum Genet*. 1998;62(3):669–675.
13. Holopainen P, Naluai AT, Moodie S, et al. Candidate gene region 2q33 in European families with coeliac disease. *Tissue Antigens*. 2004;63(3):212–222.
14. Van Belzen MJ, Meijer JW, Sandkuijl LA, et al. A major non-HLA locus in celiac disease maps to chromosome 19. *Gastroenterology*. 2003;125(4):1032–1041.
15. Garner CP, Ding YC, Steele L, et al. Genome-wide linkage analysis of 160 North American families with celiac disease. *Genes Immun*. 2007;8(2):108–114.

16. Romanos J, van Diemen CC, Nolte IM, et al. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology*. 2009;137(3):834–840.
17. Molberg O, Uhlen AK, Jensen T, et al. Mapping of gluten T-cell epitopes in the bread wheat ancestors: implications for celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128(2):393–401.
18. Holm K, Maki M, Vuolteenaho N, et al. Oats in the treatment of childhood coeliac disease: a 2-year controlled trial and a long-term clinical follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(10):1463–1472.
19. Haboubi NY, Taylor S, Jones S. Coeliac disease and oats: a systematic review. *Postgrad Med J*. 2006;82(972):672–678.
20. Vader LW, Stepniak DT, Bunnik EM, et al. Characterization of cereal toxicity for celiac disease patients based on protein homology in grains. *Gastroenterology*. 2003;125(4):1105–1113.
21. Qiao SW, Bergseng E, Molberg O, et al. Antigen presentation to celiac lesion-derived T cells of a 33-mer gliadin peptide naturally formed by gastrointestinal digestion. *J Immunol*. 2004;173(3):1757–1762.
22. Riddle MS, Murray JA, Porter CK. The incidence and risk of celiac disease in a healthy US adult population. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(8):1248–1255.
23. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2333–2340.
24. Myleus A, Ivarsson A, Webb C, et al. Celiac disease revealed in 3% of Swedish 12-year-olds born during an epidemic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(2):170–176.
25. Clemente MG, De Virgiliis S, Kang JS, et al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut*. 2003;52(2):218–223.
26. Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(4):408–419.
27. Macdonald TT, Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science*. 2005;307(5717):1920–1925.
28. Duerksen DR, Wilhelm-Boyles C, Parry DM. Intestinal permeability in long-term follow-up of patients with celiac disease on a gluten-free diet. *Dig Dis Sci*. 2005;50(4):785–790.
29. Jabri B, Kasarda DD, Green PH. Innate and adaptive immunity: the yin and yang of celiac disease. *Immunol Rev*. 2005;206:219–231.
30. Jabri B, Sollid LM. Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(9):516–525.
31. Molberg O, Solheim Flaete N, Jensen T, et al. Intestinal T-cell responses to high-molecular-weight glutenins in celiac disease. *Gastroenterology*. 2003;125(2):337–344.

32. Sollid LM. Celiac disease as a model of gastrointestinal inflammation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(Suppl 1):S41–S42.
33. Kakar S, Nehra V, Murray JA, et al. Significance of intraepithelial lymphocytosis in small bowel biopsy samples with normal mucosal architecture. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(9):2027–2033.
34. Collin P, Wahab PJ, Murray JA. Intraepithelial lymphocytes and coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(3):341–350.
35. Stepniak D, Koning F. Celiac disease-sandwiched between innate and adaptive immunity. *Hum Immunol*. 2006;67(6):460–468.
36. Raki M, Tollefsen S, Molberg O, et al. A unique dendritic cell subset accumulates in the celiac lesion and efficiently activates gluten-reactive T cells. *Gastroenterology*. 2006;131(2):428–438.
37. Murray JA, Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, et al. Mucosal atrophy in celiac disease: extent of involvement, correlation with clinical presentation, and response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(2):186–193.
38. Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1995;9(2):273–293.
39. Ensari A, Marsh MN, Morgan S, et al. Diagnosing coeliac disease by rectal gluten challenge: a prospective study based on immunopathology, computerized image analysis and logistic regression analysis. *Clin Sci (Lond)*. 2001;101(2):199–207.
40. Beitnes AC, Raki M, Brottveit M, et al. Rapid accumulation of CD14+CD11c +dendritic cells in gut mucosa of celiac disease after in vivo gluten challenge. *PLoS One*. 2012;7(3):e33556.
41. Di Niro R, Mesin L, Zheng NY, et al. High abundance of plasma cells secreting transglutaminase 2-specific IgA autoantibodies with limited somatic hypermutation in celiac disease intestinal lesions. *Nat Med*. 2012;18(3):441–445.
42. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*. 1997;3(7):797–801.
43. Hernandez L, Green PH. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2006;8(5):383–389.
44. Skovbjerg H, Noren O, Anthonsen D, et al. Gliadin is a good substrate of several transglutaminases: possible implication in the pathogenesis of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(7):812–817.
45. Qiao SW, Raki M, Gunnarsen KS, et al. Posttranslational modification of gluten shapes TCR usage in celiac disease. *J Immunol*. 2011;187(6):3064–3071.
46. Kim CY, Quarsten H, Bergseng E, et al. Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(12):4175–4179.
47. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, et al. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol*.

2012;107(10):1538–1544.
48. Hoffenberg EJ, MacKenzie T, Barriga KJ, et al. A prospective study of the incidence of childhood celiac disease. *J Pediatr*. 2003;143(3):308–314.
49. Vilppula A, Kaukinen K, Luostarinen L, et al. Increasing prevalence and high incidence of celiac disease in elderly people: a population-based study. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:49.
50. Steens RF, Csizmadia CG, George EK, et al. A national prospective study on childhood celiac disease in the Netherlands 1993-2000: an increasing recognition and a changing clinical picture. *J Pediatr*. 2005;147(2):239–243.
51. Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, et al. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1(1):19–27.
52. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology*. 2009;137(1):88–93.
53. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1981–2002.
54. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, et al. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med*. 2006;119(4):355: e9-e14.
55. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S68–S73.
56. Baranwal AK, Singhi SC, Thapa BR, et al. Celiac crisis. *Indian J Pediatr*. 2003;70(5):433–435.
57. Wolf I, Mouallem M, Farfel Z. Adult celiac disease presented with celiac crisis: severe diarrhea, hypokalemia, and acidosis. *J Clin Gastroenterol*. 2000;30(3):324–326.
58. Jamma S, Rubio-Tapia A, Kelly CP, et al. Celiac crisis is a rare but serious complication of celiac disease in adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(7):587–590.
59. Oxentenko AS, Murray JA. Celiac disease and dermatitis herpetiformis: the spectrum of gluten-sensitive enteropathy. *Int J Dermatol*. 2003;42(8):585–587.
60. Turchin I, Barankin B. Dermatitis herpetiformis and gluten-free diet. *Dermatol Online J*. 2005;11(1):6.
61. Sardy M, Karpati S, Merkl B. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med*. 2002;195(6):747–757.
62. Karpati S. Dermatitis herpetiformis: close to unravelling a disease. *J Dermatol Sci*. 2004;34(2):83–90.
63. Sener O, Doganci L, Safali M, et al. Severe dapsone hypersensitivity syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(4):268–270.
64. Walker MM, Murray JA. An update in the diagnosis of coeliac disease.

Histopathology. 2011;59:166–179.
65. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136–160.
66. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2520–2524.
67. Bonamico M, Thanasi E, Mariani P, et al. Duodenal bulb biopsies in celiac disease: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(5):618–622.
68. Hopper AD, Cross SS, Sanders DS. Patchy villous atrophy in adult patients with suspected gluten-sensitive enteropathy: is a multiple duodenal biopsy strategy appropriate? *Endoscopy*. 2008;40(3):219–224.
69. Kurien M, Evans KE, Hopper AD, et al. Duodenal bulb biopsies for diagnosing adult celiac disease: is there an optimal biopsy site? *Gastrointest Endosc*. 2012;75(6):1190–1196.
70. Lebwohl B, Kapel RC, Neugut AI, et al. Adherence to biopsy guidelines increases celiac disease diagnosis. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(1):103–109.
71. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother*. 2000;54(7):368–372.
72. Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, et al. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(7):838–843.
73. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28-30, 2004. Gastroenterology 2005; 128(4 Suppl 1):S1-S9.
74. Laurin P, Wolving M, Falth-Magnusson K. Even small amounts of gluten cause relapse in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34(1):26–30.
75. See J, Murray JA. Gluten-free diet: the medical and nutrition management of celiac disease. *Nutr Clin Pract*. 2006;21(1):1–15.
76. Case S. The gluten-free diet: how to provide effective education and resources. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S128–S134.
77. Murray JA, Watson T, Clearman B, et al. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(4):669–673.
78. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, et al. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1412–1420.
79. Schuppan D, Dennis MD, Kelly CP. Celiac disease: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and nutritional management. *Nutr Clin Care*. 2005;8(2):54–69.
80. Pietzak MM. Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl

1):S135–S141.
81. Stoven S, Murray JA, Marietta E. Celiac disease: advances in treatment via gluten modification. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(8):859–862.
82. Ivarsson A, Persson LA, Nystrom L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr*. 2000;89(2):165–171.
83. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, et al. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(5):914–921.
84. Johnston SD, Robinson J. Fatal pneumococcal septicaemia in a coeliac patient. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10(4):353–354.
85. McKinley M, Leibowitz S, Bronzo R, et al. Appropriate response to pneumococcal vaccine in celiac sprue. *J Clin Gastroenterol*. 1995;20(2):113–116.
86. Noh KW, Poland GA, Murray JA. Hepatitis B vaccine nonresponse and celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(10):2289–2292.
87. Rubio-Tapia A, Barton SH, Murray JA. Celiac disease and persistent symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(1):13–17.
88. Krauss N, Schuppan D. Monitoring nonresponsive patients who have celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2006;16(2):317–327.
89. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, et al. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(8):2016–2021.
90. Trier JS, Falchuk ZM, Carey MC, et al. Celiac sprue and refractory sprue. *Gastroenterology*. 1978;75(2):307–316.
91. Elsing C, Placke J, Gross-Weege W. Ulcerative jejunoileitis and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(12):1401–1405.
92. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut*. 2010;59(4):547–557.
93. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet*. 2000;356(9225):203–208.
94. Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, et al. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. *Gastroenterology*. 2009;136(1):99–107.
95. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, et al. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology*. 2009;136(1):81–90.
96. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, et al. Cladribine therapy in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(11):1322–1327.
97. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Ramos F, et al. Alemtuzumab for refractory celiac disease in a patient at risk for enteropathy-associated T-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2514–2515.
98. Rongey C, Micallef I, Smyrk T, et al. Successful treatment of enteropathy-associated T cell lymphoma with autologous stem cell

transplant. *Dig Dis Sci*. 2006;51(6):1082–1086.
99. Cellier C, Cerf-Bensussan N. Treatment of clonal refractory celiac disease or cryptic intraepithelial lymphoma: A long road from bench to bedside. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(11):1320–1321.
100. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A, et al. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. *J Am Med Assoc*. 2009;302(11):1171–1178.
101. Viljamaa M, Kaukinen K, Pukkala E, et al. Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year population-based study. *Dig Liver Dis*. 2006;38(6):374–380.
102. West J, Logan RF, Smith CJ, et al. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *BMJ*. 2004;329(7468):716–719.
103. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*. 2007;109(2):412–421.
104. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, et al. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med*. 2003;115(3):191–195.

18

Enteropatía y enterocolitis provocadas por proteínas alimentarias

Jay A. Lieberman

Anna Nowak-Węgrzyn *Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA*

Conceptos clave

- La enteropatía y la enterocolitis provocadas por proteínas alimentarias son trastornos alérgicos alimentarios digestivos no mediados por IgE.
- Los linfocitos intestinales activados por las proteínas alimentarias elaboran citocinas inflamatorias que producen un aumento de la permeabilidad intestinal, malabsorción, alteración de la motilidad, diarrea, dolor y retraso del crecimiento.
- Generalmente, el síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias (SECPPA) está causado por la leche de vaca y la soja; el arroz es el alimento sólido que lo produce con más frecuencia, pero los cereales (avena, cebada), el pescado, las aves y las verduras también pueden causar SECPPA.
- La enteropatía provocada por proteínas alimentarias del lactante clásica está causada por la leche de vaca, la soja

y el trigo; informes recientes describen una enteropatía sutil en niños mayores y adultos con alergia alimentaria retardada a la leche de vaca y los cereales, así como en niños con múltiples alergias alimentarias mediadas por IgE.

- La mayoría de los SECPPA y las enteropatías provocadas por proteínas alimentarias se resuelven a la edad de 3 años.

Introducción

Las reacciones alérgicas alimentarias que afectan al tubo digestivo se conocen desde la Antigüedad. Hipócrates observó que la leche de vaca causaba síntomas digestivos, así como urticaria, y que algunos lactantes alimentados con leche de vaca desarrollaban diarrea prolongada, vómitos y retraso del crecimiento, que solo se resolvían si se eliminaba la leche de vaca de su dieta. En la actualidad, se estima que las reacciones inmunitarias digestivas a las proteínas de la leche de vaca mediadas por los linfocitos T con o sin la participación de anticuerpos IgE específicos representan hasta el 40% de la hipersensibilidad a las proteínas de la leche de vaca en los lactantes y los niños pequeños [1-7]. Las enteropatías y el síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias (SECPPA) representan hipersensibilidades alimentarias digestivas no mediadas por IgE. No se conoce bien su prevalencia, pero están bien establecidos como entidades clínicas distintas. Su fisiopatología requiere una mayor descripción; la evidencia actual indica que las respuestas mediadas por los linfocitos T desempeñan una función importante, mientras que los anticuerpos IgE frente a los alimentos desencadenantes tienen mínima o ninguna importancia en la fisiopatología de estos trastornos [8]. En ausencia de pruebas analíticas definitivas, el diagnóstico se basa, principalmente, en las respuestas clínicas a las dietas de eliminación, con la resolución de los síntomas, las provocaciones alimentarias orales (PAO), la reaparición de los síntomas después de la ingestión del alimento responsable, y los hallazgos de la endoscopia y la biopsia, así como en la exclusión de causas, como las infecciones, la enfermedad inflamatoria intestinal, la isquemia, los trastornos metabólicos y otras.

En la tabla 18.1 se resumen las características más importantes de los trastornos clínicos provocados por proteínas de la dieta en los niños que se revisan en este capítulo, como el SECPPA, la enteropatía y la anemia ferropénica, causados por la leche de vaca. Se definieron con los criterios consensuados desarrollados en un taller patrocinado conjuntamente por la European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition y la North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition en noviembre de 1998, y comentados más adelante en las directrices más recientes para el diagnóstico y tratamiento de la alergia alimentaria en EE. UU. [8,9].

Tabla 18.1

Comparación del síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias (SECPPA), la enteropatía provocada por proteínas alimentarias y la anemia ferropénica causada por la leche de vaca.

	SECPPA	Enteropatía	Anemia ferropénica
Edad de inicio	1 día-1 año	Depende de la edad de exposición al antígeno; la leche de vaca y la soja hasta 2 años	2-20 meses
Proteínas alimentarias relacionadas			
Más frecuentes	Leche de vaca, soja	Leche de vaca, soja	Leche de vaca
Menos frecuentes	Arroz, avena, cebada, pollo, pavo, pescado, guisantes, batatas	Trigo, huevo	
Hipersensibilidades a múltiples alimentos	Tanto a la leche de vaca como a la soja hasta en un 60%	Infrecuente	No
Alimentación en el momento del inicio	Fórmula	Fórmula	Leche de vaca, fórmula a base de leche de vaca no humanizada
Fondo atópico			
Antecedentes familiares de atopia	40-70%	Desconocido	Desconocido
Antecedentes personales de atopia	30%	22%	Desconocido
Síntomas			
Emesis	Prominente	Intermitente	No
Diarrea	Grave	Moderada	Mínima
Sangre en las heces	Grave	Infrecuente	No
Edema	Agudo, grave	Moderado	Leve
Shock	Posible	No	No
Retraso del crecimiento	Moderado	Moderado	Mínimo
Datos analíticos			
Anemia	Moderada	Moderada	Moderada
Hipoalbuminemia	Aguda	Moderada	Leve
Metahemoglobinemia	Puede estar presente	No	No
Acidemia	Puede estar presente	No	No
Evaluación de la alergia			
Prueba intraepidérmica con alimentos	Negativa [a]	Negativa	Negativa
IgE de alérgenos alimentarios en suero	Negativa [a]	Negativa	Negativa

IgE total	Normal	Normal	Normal
Eosinofilia en sangre periférica	No	No	No
Datos de la biopsia	Irregulares, variables	Variables, aumento de la longitud de las criptas	Leves
Lesión de las vellosidades	Prominente	No	No
Colitis	Ocasional	No	No
Erosiones de la mucosa	No	No	No
Hiperplasia de los ganglios linfáticos	Prominente	No	No
Eosinófilos		Algunos	
Provocación alimentaria oral	Vómitos a las 3-4 h; diarrea a las 5-8 h	Vómitos y/o diarrea a las 40-72 h	No suele ser necesaria
Tratamiento	Eliminación de proteínas, el 80% responden a la caseína hidrolizada y los síntomas se resuelven en 3-10 días; repita la provocación a los 1,5-2 años	Eliminación de proteínas, los síntomas se resuelven en 1-3 semanas; repita la provocación y la biopsia a los 1-2 años	Eliminación de todas las proteínas de la leche de vaca, alimentación con fórmulas a base de leche de vaca humanizada
Evolución natural	Leche de vaca: la mayoría se resuelven a los 2 años Soja: el 25-100% se resuelven a los 2 años	La mayoría de los casos se resuelven en 2-3 años	La mayoría de los casos se resuelven a los 3 años
Reintroducción de los alimentos en la dieta	Provocación alimentaria oral con el paciente hospitalizado	En el hogar, avanzando gradualmente	En el hogar, avanzando gradualmente

[a] Si es positiva, puede ser un factor de riesgo para la enfermedad persistente.

Síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias

El SECPPA se manifiesta con vómitos y diarrea profusa en los lactantes y suele estar causado por las proteínas de la leche de vaca, la soja y el arroz. Se ha observado que otros alimentos sólidos también producen este trastorno; en personas de más edad, los síntomas pueden comenzar tras ingerir marisco [8].

Perspectiva histórica

En 1940, Rubin observó hemorragia intestinal causada por alergia a la leche de vaca en los recién nacidos [10]. Gryboski et al. y Powell describieron lactantes que se presentaban en las primeras 6 semanas de vida con vómitos recurrentes, diarrea hemorrágica y distensión abdominal mientras se les alimentaba con fórmulas a base de leche de vaca [11-14]. Muchos parecían deshidratados y gravemente enfermos. Las evaluaciones de la sepsis fueron negativas, pero se consiguió la mejoría con líquidos intravenosos (i.v.) o fórmulas a base de caseína hidrolizada, pero no con fórmulas a base de soja. La reintroducción de una fórmula a base de leche de vaca producía recurrencia de la emesis grave y aumento del recuento de neutrófilos en la sangre periférica. Posteriormente, Powell describió las características principales del trastorno y estableció los criterios para el diagnóstico de la enterocolitis producida por la leche de vaca y un protocolo estándar de provocación [15]. En los informes de unas series de lactantes con síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias de Sicherer et al. (16 pacientes) y de Burks et al. (43 pacientes), se describían mejor las características clínicas y se mejoraron los protocolos de provocación alimentaria oral [16,17]. En los informes más recientes se han identificado varios alimentos sólidos que desencadenan el SECPPA [18-28].

Prevalencia

En una cohorte de nacimientos de 13.019 lactantes menores de 12 meses de edad en Israel, se diagnosticó SECPPA de la leche de vaca en el 0,34% al realizar la PAO supervisada por los médicos [29]. En comparación, se diagnosticó alergia a la leche de vaca mediada por IgE en el 0,5% de los lactantes. Aunque es imposible extrapolar los resultados de Israel a otras poblaciones de pacientes, este estudio indica que el SECPPA puede ser un trastorno más frecuente de lo que se suponía. No existen informes sobre la prevalencia estimada en otros países.

Características clínicas

Síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias de la leche de vaca/soja

Generalmente, el SECPPA está causado por proteínas de la leche de vaca o la soja en los lactantes alimentados con fórmulas, y muchos reaccionan a ambos alimentos. Los síntomas aparecen desde los primeros días a los 12 meses de vida; la aparición más tardía se asocia a retraso en la introducción de las proteínas de la leche o la soja en los lactantes alimentados con leche materna [13,14]. El SECPPA es extremadamente infrecuente en los lactantes que se alimentan exclusivamente con leche materna, y existen muy pocos informes de reacciones a los alimentos que lo provocan contenidos en la leche materna, lo cual indica una función importante de la lactancia materna en el SECPPA [22,30,31].

En los casos más graves, los síntomas pueden manifestarse dentro de los primeros días de vida con diarrea hemorrágica grave, letargo, distensión abdominal, ruidos intestinales hipoactivos, pérdida de peso, retraso del crecimiento, deshidratación, acidosis metabólica y alteraciones electrolíticas, anemia, recuento elevado de leucocitos con eosinofilia, e hipoalbuminemia [13,32]. Puede observarse gas intraparietal en las radiografías abdominales, lo que da lugar a un diagnóstico de enterocolitis necrosante, evaluación de la sepsis y tratamiento con antibióticos [13,32,33]. También se ha observado íleo al realizar la laparoscopia [34,35]. En general, el 75% de los lactantes con SECPPA parecen gravemente enfermos, y un 15% son hipotensos y requieren hospitalización, así como una evaluación exhaustiva antes de establecer el diagnóstico de SECPPA. También se ha observado metahemoglobinemia y, cuando está presente, suele asociarse a reacciones graves y acidemia intensa [16,36].

Los lactantes que se presentan con síntomas crónicos y que se están alimentando con fórmulas a base de leche de vaca o soja mejoran rápidamente cuando se les administran líquidos i.v. o se alimentan con fórmulas a base de caseína hidrolizada. Sin embargo, cuando se reintroduce el alimento responsable, se desarrollan síntomas dramáticos, como shock en el 15-20% de los casos. Según la experiencia de Powell con 14 provocaciones positivas durante el seguimiento de 18 lactantes, la emesis repetitiva comenzó 1-2 h después de la ingestión y la diarrea a las 2-10 h (promedio, 5 h), con sangre, mucosidad, leucocitos, eosinófilos y aumento del contenido de hidratos de carbono en las heces [14]. El recuento de neutrófilos en la sangre periférica fue elevado en todas las provocaciones positivas, y el valor máximo se alcanzó 6 h después de la ingestión, con un incremento medio de 9.900 células/mm^3 y un rango de 5.500-16.800 células/mm^3.

Síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias de alimentos sólidos

Al principio, en los informes de casos infrecuentes se describían lactantes con

características típicas del SECPPA provocadas por la ingestión de alimentos sólidos, como arroz, pollo, pavo, clara de huevo, guisantes y cacahuetes [16,18,19,21,37]. Posteriormente, se publicaron series más grandes de pacientes con SECPPA de alimentos sólidos [22-24,26,28]. En los adultos, la hipersensibilidad a los mariscos crustáceos (gambas, cangrejo y langosta) y al pescado puede provocar un síndrome similar con náuseas graves, calambres abdominales, vómitos prolongados y diarrea [8].

En una serie de lactantes con SECPPA de alimentos sólidos, en el 65% se había diagnosticado previamente SECPPA de la leche de vaca y/o la soja, y se alimentaron con una fórmula a base de caseína hidrolizada o basada en aminoácidos. El 35% se alimentaban con leche materna en el momento de iniciarse el SECPPA, lo que indica, otra vez, que la leche materna puede tener un efecto protector contra el desarrollo del SECPPA [22]. La edad promedio a la que se inicia el SECPPA de alimentos sólidos tiende a ser superior. Los lactantes suelen presentarse con antecedentes de reacciones múltiples y haberse sometido a extensas evaluaciones de etiologías alternativas (infecciosas, tóxicas y metabólicas) antes de establecer el diagnóstico del SECPPA [22,24,26,28]. El retraso del diagnóstico puede explicarse por una percepción frecuente de que los cereales como el arroz y las verduras tienen un bajo potencial alérgeno y no se consideran una causa de reacciones alérgicas alimentarias graves, así como por la falta de pruebas de diagnóstico definitivas y la naturaleza inusual de los síntomas.

Diagnóstico y tratamiento del síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias

El diagnóstico del SECPPA se basa en la anamnesis, las características clínicas, la exclusión de otras etiologías y la PAO. En la tabla 18.2 se enumeran los diagnósticos diferenciales. En series grandes, la gran mayoría de los pacientes (más del 90%) tienen pruebas intraepidérmicas negativas y anticuerpos IgE específicos de alérgeno de los alimentos responsables indetectables [16,17,28,29]. Aunque la PAO es la prueba de referencia para el diagnóstico del SECPPA, la mayoría de los lactantes no necesitan someterse a provocaciones confirmatorias, especialmente si tienen los antecedentes clásicos de reacciones graves y de estar asintomáticos tras la eliminación del alimento sospechoso. Sin embargo, la PAO es necesaria para determinar si un paciente «ha superado» el SECPPA. En los lactantes con diarrea crónica, las muestras de heces son positivas para sangre oculta y contienen neutrófilos polimorfonucleares intactos, eosinófilos y cristales de Charcot-Leyden. Algunos pacientes desarrollan malabsorción de los hidratos de carbono y muestran disminución de sustancias en las heces.

Tabla 18.2

Diagnóstico diferencial del síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias.

Alérgicos	No alérgicos
Proctocolitis provocada por proteínas alimentarias	Enterocolitis necrosante
Enteropatía provocada por proteínas alimentarias	Sepsis
Gastroenteropatías eosinófilas	Infección digestiva (*Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia* spp., parásitos)
Reflujo gastroesofágico provocado por la leche de vaca	Enfermedad de Hirschsprung
	Invaginaciones
	Vólvulos
	Trastornos metabólicos
	Defecto cardíaco congénito
	Trastornos neurológicos

La prueba de parche atópico (PPA) se ha evaluado en 19 niños (edades de 5 a 30 meses) con SECPPA confirmado mediante PAO [38]. La PPA predijo el resultado de la PAO en 28 de 33 casos; en todos los casos en que la PAO fue positiva, la PPA fue positiva, pero cinco pacientes con PPA positiva no reaccionaron a la PAO. Estos hallazgos no han sido confirmados por otros investigadores, por lo que, en este momento, la función de la PPA en el diagnóstico del SECPPA requiere una evaluación más rigurosa.

Dada la descripción de la constelación típica de los síntomas clínicos y los criterios estrictos para una PAO positiva, el examen endoscópico no se realiza de forma habitual en los pacientes con sospecha de SECPPA. Sin embargo, antes de establecer los criterios de diagnóstico, se realizaba la evaluación endoscópica en los lactantes enfermos con SECPPA de la leche de vaca y/o la soja y hemorragia rectal. Se observó ulceración y hemorragia rectal con friabilidad de la mucosa en la mayoría de los pacientes; la endoscopia fue normal en una minoría de los niños. Los estudios radiológicos simples o con contraste de bario de los lactantes con síntomas crónicos de diarrea, hemorragia rectal y/o retraso del crecimiento mostraron niveles de líquido y aire consistentes con obstrucción intestinal, estrechamiento inespecífico e impresiones digitales del recto y el sigmoide, así como engrosamiento de los pliegues circulares del duodeno y el yeyuno con exceso de líquido luminal. Se observó el yeyuno en forma de cinta, llamativo, con pérdida de las válvulas y separación de las asas intestinales, lo que indica engrosamiento de la pared intestinal [34,39]. En los casos extremos de íleo, en los que se realizó la laparotomía, se observó distensión de las asas del intestino delgado y engrosamiento notable de la pared del yeyuno distal al ligamento de Treitz, con hemorragia subserosa difusa [34,35]. Sin embargo, el intestino puede aparecer macroscópicamente normal en el SECPPA sin la complicación de íleo [40]. Los estudios de seguimiento realizados en pacientes asintomáticos con una dieta restringida documentaron la resolución de las anomalías radiológicas. Los hallazgos radiológicos son inespecíficos y también pueden observarse en la celiaquía, la linfangiectasia intestinal, la inmunodeficiencia o la enfermedad de Crohn, pero pueden alertar al médico sobre la posibilidad de colitis alérgica en un niño que se presenta con síntomas crónicos de diarrea, retraso del crecimiento, anemia e hipoalbuminemia.

Provocación alimentaria oral en el síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias

La PAO puede utilizarse para establecer el diagnóstico de SECPPA o para evaluar la posibilidad de que un paciente con SECPPA confirmado o sospechoso lo haya «superado». Dependiendo de la gravedad clínica, las provocaciones de seguimiento deben realizarse cada 18-24 meses para determinar la tolerancia en pacientes sin reacciones accidentales [41]. Las directrices para la elaboración y la interpretación de las PAO para el SECPPA se resumen en la tabla 18.3; el cuadro 18.1 contiene un ejemplo práctico para calcular la cantidad de alimentos que se utilizan en la provocación.

Tabla 18.3

Provocación alimentaria oral en el síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias.

Protocolo de provocación
- Intervención de alto riesgo, requiere la disponibilidad inmediata de reanimación con líquidos, acceso intravenoso seguro
- Recuento de neutrófilos periféricos basal
- Administración gradual (más de 1 h) de proteínas alimentarias, 0,06-0,6[a] g/kg de peso corporal, en general sin superar un total de 3 g de proteína o 10 g de alimentos en la primera comida
- Si no hay reacción en 2-3 h, se administra una porción de alimento estándar apropiada para la edad, seguida por varias horas de observación
- La mayoría de las provocaciones positivas requieren tratamiento con líquidos intravenosos y esteroides

Criterios para una provocación positiva

Síntomas
- Emesis (por lo general a las 2-4 h)
- Diarrea (por lo general a las 5-8 h)

Datos analíticos
- Leucocitos fecales
- Eosinófilos fecales
- Aumento del recuento de neutrófilos periféricos > 3.500 células/mm^3, valor máximo a las 6 h

Interpretación del resultado de la provocación
- Provocación positiva: tres de los cinco criterios positivos
- Dudosa: dos de los cinco criterios positivos

Fuente: Basado en los datos de las referencias 15, 41, 42 y 43.

[a] En los niños con antecedentes de reacción grave, se recomienda la dosis más baja.

Cuadro 18.1 Preparación de la provocación alimentaria oral para el síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias.

1. Obtenga el peso actual del paciente.
2. Calcule la cantidad de proteínas por kg de peso corporal; varían desde 0,06 hasta 0,6 g de proteínas por kg de peso corporal; generalmente, 0,15-0,3 g de proteínas por kg de peso corporal.
3. Pese el equivalente de la dosis de proteínas calculada; no supere los 10 g del alimento con el que se va a realizar la provocación.
4. Mezcle la cantidad calculada con un vehículo de elección, como la leche de arroz, hasta obtener un volumen total de 200 ml.
5. Administre en tres dosis durante 30-45 min.

Si el niño pesa 10 kg.

Dosis total de proteínas de la leche: 0,15 g × 10 kg = 1,5 g = 42 ml de leche desnatada (236,5 ml contienen 8,4 g de proteínas de la leche). Añada 42 ml de leche desnatada a una leche de arroz segura[a] hasta conseguir un volumen total de 100[b] ml y adminístrela en tres dosis durante 30-45 min.

Fuente: Adaptado de la referencia 43, con autorización.

[a] Los vehículos que se utilizan en las provocaciones alimentarias orales deben seleccionarse cuidadosamente para evitar la contaminación con alérgenos alimentarios a los que sea alérgico el paciente que va a someterse a la provocación.

[b] Se han utilizado 100 ml para simplificar los cálculos. La cantidad total de alimentos debe ser la menor cantidad necesaria que enmascara el alimento de provocación y que es razonable que el paciente consuma en una sola sesión.

La PAO implica la administración de proteínas alimentarias, 0,06-0,6 g/kg de peso corporal. En los niños que han sufrido reacciones graves antes, se utiliza la dosis más baja (0,06 g/kg) [15,16,42]. Generalmente, la cantidad que se sirve inicialmente durante una PAO no supera los 3 g de proteína alimentaria o los 10 g de alimento total (generalmente, menos de 100 ml de alimentos líquidos, como la leche de vaca o las fórmulas para lactantes). La cantidad calculada de los alimentos se divide en tres partes iguales que se van sirviendo durante 45 min [44]. Se observa al paciente durante 4 h y, si es asintomático, se le administra una segunda comida, generalmente una porción regular apropiada para su edad, y después se mantiene en observación durante varias horas [43]. En el SECPPA, la PAO es una intervención de alto riesgo y debe realizarse bajo supervisión médica con

acceso i.v. seguro para la reanimación con líquidos [16]. La hidratación i.v. es el tratamiento de primera línea; sin embargo, los corticoesteroides suelen utilizarse empíricamente para las reacciones graves, según la presunta fisiopatología que está relacionada con la inflamación intestinal mediada por linfocitos T. Debe haber adrenalina disponible por si se producen reacciones cardiovasculares graves con hipotensión/shock, pero una rápida rehidratación con líquidos i.v. (hasta 20 ml/kg) es la base del tratamiento y no se ha demostrado la eficacia de la adrenalina en el SECPPA.

Tratamiento dietético del síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias

Para los pacientes con sospecha o confirmación de SECPPA, debe recomendarse evitar estrictamente en la dieta las proteínas alimentarias que lo provocan y seguir las directrices apropiadas para evitarlas siempre. Teniendo en cuenta el alto riesgo de SECPPA de la leche de vaca y de la soja concomitantes (hasta el 60% de los casos), se recomiendan fórmulas con caseína hidrolizada para los lactantes y niños pequeños que no pueden alimentarse con leche materna [14,16,41]. El 80% de los pacientes con SECPPA de la leche de vaca y/o la soja responden a las fórmulas con caseína hidrolizada con la resolución de los síntomas a los 3-10 días. Hasta el 10-20% de los pacientes requieren fórmulas basadas en aminoácidos o tratamiento i.v. temporal [45,46].

Las directrices propuestas para la introducción de alimentos sólidos en la dieta de los lactantes con SECPPA de la leche de vaca o la soja (especialmente los que tienen dermatitis atópica) tienen en cuenta que hasta una tercera parte de estos niños parecen desarrollar una reacción a los alimentos sólidos, y comprenden: 1) la introducción tardía de los alimentos sólidos, y 2) sugerir frutas amarillas y verduras en lugar de cereales como primeros alimentos [22,43]. En algunas series, los lactantes con SECPPA de alimentos sólidos tienen un riesgo elevado de reaccionar a otros alimentos, el 80% reaccionan a más de una proteína alimentaria, el 65% reaccionan a la leche de vaca y/o la soja, y los que tienen antecedentes de reacciones a un cereal tienen al menos un 50% de posibilidades de reaccionar a otros cereales [22,24]. Por lo tanto, para los niños con SECPPA de alimentos sólidos, puede ser beneficiosa la evitación empírica de cereales, legumbres y aves de corral en el primer año de vida [43]. La introducción de la leche de vaca y de la soja en lactantes sin antecedentes previos de reactividad a estos alimentos puede intentarse cuando ya han cumplido 1 año de edad, preferiblemente bajo supervisión médica. La tolerancia a un alimento de cada «categoría de alto riesgo», como la soja para las legumbres, el pollo para las aves de corral o la avena para los cereales, podría considerarse como una indicación del aumento de la probabilidad de tolerancia a los alimentos de la misma categoría [43].

Evolución natural del síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias

Las tasas del desarrollo de la tolerancia varían según los informes, lo que probablemente refleja las diferencias de la geografía, la selección de los pacientes y el momento en que se hacen las provocaciones. En la tabla 18.4 se ofrece un resumen de los informes de varios países. El SECPPA no suele desarrollarse si la primera exposición a los alimentos ha tenido lugar después de cumplir 1 año de edad. Por ejemplo, la alergia al trigo no se observó en lactantes con SECPPA provocado por la avena o el arroz, pero la introducción del trigo se retrasó significativamente, lo que evitó presumiblemente la «ventana de susceptibilidad inmunológica» para el desarrollo del SECPPA [22,43]. Sicherer et al. observaron a tres pacientes que se presentaron inicialmente con pruebas intraepidérmicas positivas a extractos comerciales de leche de vaca con anticuerpos séricos detectables IgE específicos de la leche (1 y 3 años después del diagnóstico), y a dos que las desarrollaron posteriormente [16]. Los cinco pacientes seguían siendo hipersensibles al alimento responsable y mostraron solo síntomas compatibles con el SECPPA. No tuvieron síntomas mediados por IgE de urticaria, sibilancias o anafilaxia cuando se realizó la provocación. Del mismo modo, se observó persistencia de la alergia a la avena y a la soja 2-3 años después de la reacción inicial en dos pacientes con anticuerpos séricos IgE a estos alimentos detectables [22]. Por lo tanto, la presencia inicial o el desarrollo de IgE frente a las proteínas alimentarias pueden indicar un curso más prolongado. Puede ser prudente incluir las pruebas intraepidérmicas y/o la medición de la IgE sérica específica de los alimentos en las evaluaciones inicial y de seguimiento para identificar a los pacientes con riesgo de SECPPA persistente.

Tabla 18.4

Resolución del síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias de alimentos frecuentes.

Estudio	Sicherer (1998)	Nowak (2003)	Hwang (2009)	Mehr (2009)	Katz (2011)
País de origen	EE. UU.	EE. UU.	República de Corea	Australia	Israel
Alimento					
Leche	El 60 % se resolvió en 30 meses	El 60 % se resolvió en 36 meses	El 100 % se resolvió en 20 meses	N/D	El 94 % eran tolerantes a los 30 meses
Soja	El 25 % se resolvió en 36 meses	El 27 % se resolvió en 36 meses	El 100 % eran tolerantes a los 14 meses	El 83 % eran tolerantes a los 36 meses	N/D
Arroz	N/D	El 40 % se resolvió en 36 meses	N/D	El 80 % eran tolerantes a los 36 meses	N/D
Avena	N/D	El 66 % se resolvió en 36 meses	N/D	N/D	N/D

Genética

No se conocen la genética del SECPPA ni la función de la herencia. El SECPPA parece ser ligeramente más frecuente en los varones que en las mujeres, con una proporción de 60:40. Los antecedentes familiares de atopia son positivos en el 40-80% de los pacientes observados, pero solo en muy pocas ocasiones existen antecedentes familiares de alergia alimentaria (aproximadamente en el 20% de los casos) [16,22,41,43]. Según la experiencia de los autores, el SECPPA no suele afectar a más de un miembro de la familia.

Patología

Puesto que el diagnóstico del SECPPA se basa en criterios clínicos, la endoscopia y la biopsia no se realizan de forma habitual. Sin embargo, antes se realizaban evaluaciones endoscópicas y biopsias a los lactantes con síntomas compatibles con el SECPPA. Estos casos con datos de la biopsia disponibles ponen de manifiesto las respuestas inflamatorias en el colon. La evaluación endoscópica reveló colitis difusa con grados variables de participación ileal; en los casos más graves, se descubrieron gastritis erosiva focal y esofagitis con eosinofilia prominente y atrofia de las vellosidades. La mucosa de colon puede aparecer ligeramente friable, lo que demuestra la hemorragia espontánea grave, y pueden encontrarse úlceras mínimas o muy pequeñas parecidas a las que se observan en la colitis ulcerosa [12,41]. En algunos pacientes se han identificado abscesos en las criptas [47].

Las biopsias yeyunales revelan atrofia de leve a grave de las vellosidades, edema y aumento del número de linfocitos, plasmocitos que contienen IgM e IgA, eosinófilos y mastocitos [47,48].

Fisiopatología

Debido a las manifestaciones clínicas de emesis grave y deshidratación, se plantea la hipótesis de que la inflamación intestinal local provocada por la ingestión de alérgenos alimentarios produce un aumento de la permeabilidad intestinal y el intercambio de líquidos. En los niños asintomáticos en los que se sospecha SECPPA de la clara del huevo, la absorción digestiva de la ovoalbúmina, medida por las concentraciones séricas de ovoalbúmina, no fue diferente entre los niños que posteriormente tuvieron una provocación alimentaria oral con clara de huevo positiva y los que no tuvieron síntomas en la provocación con huevo, lo que indica que la absorción del antígeno de referencia es normal y no predispone al SECPPA [49].

Las citocinas secretadas por los linfocitos T estimulados por alérgenos alimentarios afectan a la permeabilidad intestinal. La interleucina 4 (IL-4), el interferón γ (IFN-γ) y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) aumentan sinérgicamente la permeabilidad intestinal, mientras que el factor transformador de crecimiento β1 (TGF-β1) protege la barrera epitelial del intestino de la penetración de antígenos extraños, antagonizando la actividad

del IFN-γ [50-53].

En varios estudios originales se investigaron las respuestas de los linfocitos y la liberación de citocinas en los pacientes con SECPPA. A partir de estos estudios se deduce que la proliferación de células mononucleares de la sangre periférica (CMSP) aumenta en los niños con SECPPA de la leche de vaca o la soja en respuesta a las proteínas de la leche o de la soja; sin embargo, no parece que esta respuesta sea diferente a la respuesta de los pacientes con alergia mediada por IgE a la leche o la soja [54-56]. Mori et al. observaron que las células T $CD3^+$ aisladas a partir de las CMSP mostraban un aumento de la tinción de la IL-4 y una disminución de la tinción del IFN-γ inmediatamente después de una PAO positiva en un paciente aislado con SECPPA. La PAO de seguimiento en el mismo paciente una vez que se había establecido la tolerancia mostró un cambio hacia la disminución de la tinción de la IL-4 y el aumento de la tinción de la IL-10, lo que indica que, en los pacientes con SECPPA activo, los alimentos responsables pueden desviar la respuesta inmunitaria hacia una respuesta de linfocitos T colaboradores de tipo II, mientras que la tolerancia está mediada por la IL-10 [57].

El TNF-α es una citocina proinflamatoria potente que induce la activación de los neutrófilos y aumenta la permeabilidad intestinal *in vitro* mediante la alteración de las uniones estrechas entre las células epiteliales [58]. Debido a estos efectos conocidos del TNF-α, se ha investigado su función en esta hipersensibilidad digestiva a la leche de vaca en una serie de estudios que incluyeron subconjuntos de lactantes con SECPPA de la leche de vaca. Heyman indicó que el TNF-α secretado por los linfocitos T circulantes específicos de las proteínas de la leche aumentó la permeabilidad intestinal, y contribuyó así a la afluencia de antígenos en la submucosa con una mayor activación de los linfocitos específicos de antígeno [59]. Se requieren cantidades menores de proteínas de leche de vaca intacta para estimular la secreción del TNF-α, y se observó secreción prolongada del TNF-α por las CMSP en los pacientes con alergia intestinal activa a la leche de vaca, en comparación con los pacientes con síntomas cutáneos y los que habían superado la alergia a la leche de vaca [60]. También se observó un aumento de las concentraciones del TNF-α fecal estimulado por la leche de vaca después de una provocación positiva en niños con alergia a la leche de vaca.

Al investigar las características de la mucosa, Chung descubrió que la expresión del TGF-β generalmente estaba deprimida en las biopsias duodenales de 28 lactantes con SECPPA por la leche de vaca demostrado mediante provocación [61]. La expresión de los receptores del TGF-β de tipo 1 era significativamente menor en los pacientes con atrofia de las vellosidades que en los que no tenían atrofia de las vellosidades ($p < 0{,}001$). Esto se relacionó negativamente con la gravedad de la atrofia de las vellosidades ($r = -0{,}59$, $p < 0{,}001$). En contraste con la disminución de la expresión del TGF-β, la expresión del TNF-α en las células epiteliales y de la lámina propia era significativamente mayor en los pacientes con atrofia de las vellosidades ($p < 0{,}01$), lo que indica que el desequilibrio TGF-β/TNF-α puede ser importante

en la fisiopatología del SECPPA.

Generalmente, no se considera que las respuestas inmunitarias humorales sean un mecanismo importante en el SECPPA. Curiosamente, en los pacientes con SECPPA se ha observado un aumento de las concentraciones séricas de anticuerpos IgA e IgG específicos de antígenos alimentarios [62]. Shek et al. descubrieron concentraciones séricas más bajas de anticuerpos IgG_4 específicos de la leche de vaca ($p < 0{,}05$) y una tendencia a concentraciones más altas de anticuerpos IgA en pacientes con SECPPA de la leche de vaca, en comparación con el grupo de control [56]. Es necesario investigar más la función de los anticuerpos IgG e IgA en la patogenia del SECPPA. En la figura 18.1 se muestra un modelo de trabajo de la respuesta inflamatoria en el SECPPA.

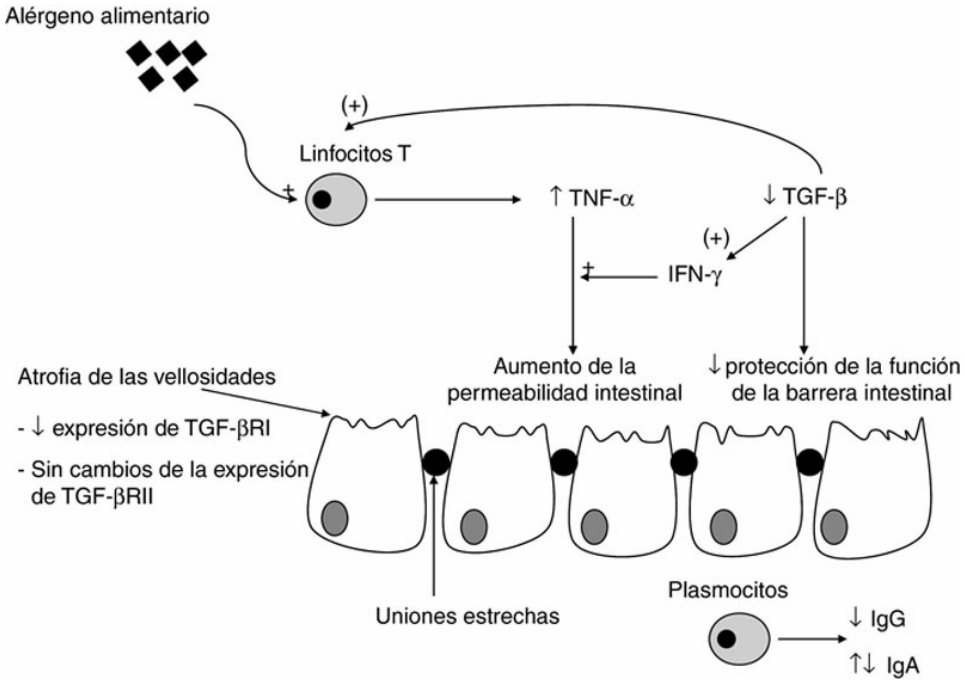


FIGURA 18.1 Resumen de los conocimientos actuales sobre los mecanismos inmunitarios del síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias (SECPPA). Reproducido con autorización a partir de Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A. Current understanding of the immune mechanisms of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7(3):317–327. doi: 10.1586/eci.11.13.

Enteropatía provocada por proteínas alimentarias

La enteropatía provocada por proteínas alimentarias es un síndrome de lesiones del intestino delgado con malabsorción resultante, similar a la celiaquía, aunque menos grave [8].

Perspectiva histórica

El primer informe de un síndrome de malabsorción con diarrea, vómitos y alteraciones del crecimiento provocado por consumir leche de vaca en lactantes se publicó en 1905 [63]. Los informes posteriores, entre los que se encuentran una serie grande de lactantes finlandeses hipersensibles a las proteínas de la leche de vaca, definieron las características clínicas de este trastorno [64-70]. La incidencia observada de la enteropatía provocada por proteínas alimentarias alcanzó su punto máximo en los años sesenta en Finlandia, y en los últimos 20 años prácticamente han desaparecido las lesiones yeyunales graves causadas por las proteínas de la leche de vaca [71]. Las prácticas de alimentación de los lactantes se han relacionado como una causa del cambio de la prevalencia de la enteropatía provocada por proteínas alimentarias, y la mayor incidencia de la enteropatía grave clásica se atribuye a la alimentación con fórmulas para lactantes ricas en proteínas, no humanizadas, y la incidencia es más baja en los lactantes que se alimentan con leche materna [72-74]. Recientemente, la enteropatía intestinal se ha observado en niños mayores con reacciones alérgicas de tipo retardado a la leche de vaca, así como en niños con alergias a múltiples alimentos; sin embargo, queda por determinar si estos niños mayores representan un fenotipo más leve de la enteropatía o si tienen una enfermedad diferente causada por hipersensibilidad a la leche de vaca [75-77].

Características clínicas de la enteropatía provocada por proteínas alimentarias

La enteropatía provocada por proteínas alimentarias se presenta con diarrea prolongada en los primeros 9 meses de vida, por lo general en los primeros 1-2 meses, unas semanas después de la introducción de fórmulas de leche de vaca. Se ha confirmado que las proteínas de alimentos como la soja, el trigo y el huevo también causan enteropatía, frecuentemente en niños que tienen enteropatía provocada por proteínas alimentarias de la leche de vaca [78-81].

Más del 50% de los lactantes afectados tienen vómitos y retraso del crecimiento, y algunos se presentan con distensión abdominal, saciedad temprana y malabsorción. En muchos lactantes, los síntomas aparecen de forma gradual, y en otros imitan la gastroenteritis aguda con vómitos y

anorexia transitorios complicada por diarrea prolongada. Puede ser difícil distinguir la enteropatía provocada por proteínas alimentarias de la intolerancia a la lactosa provocada por postenteritis, especialmente porque estos dos trastornos pueden superponerse [81]. Se ha postulado que las lesiones agudas del intestino delgado causadas por enteritis vírica predisponen a los lactantes a la enteropatía provocada por proteínas alimentarias posteriormente o, como alternativa, que desenmascara la hipersensibilidad a proteínas alimentarias subyacente [69,80,82,83]. Generalmente, la diarrea se resuelve en la semana siguiente a la eliminación de las proteínas de la leche de vaca, aunque algunos lactantes necesitan nutrición i.v. prolongada [70].

El 20-69% de los lactantes con enteropatía provocada por proteínas de la leche de vaca tienen anemia moderada (generalmente debido a deficiencia de hierro) [70,71]. No suele haber heces hemorrágicas, pero puede encontrarse sangre oculta en el 5% de los pacientes [84]. La malabsorción es frecuente, y pueden observarse evidencias de hipoproteinemia, esteatorrea, malabsorción de azúcares y deficiencia de los factores dependientes de la vitamina K [69,85].

Diagnóstico y tratamiento de la enteropatía provocada por proteínas alimentarias

La enteropatía provocada por proteínas alimentarias se diagnostica por la confirmación de las lesiones de las vellosidades, la hiperplasia de las criptas y la inflamación en la biopsia del intestino delgado obtenida en un paciente sintomático que se está alimentando con una dieta que contiene el alérgeno alimentario responsable [47,86-89]. La eliminación del alérgeno alimentario debe conducir a la resolución de los síntomas clínicos en 1-3 semanas [70]. La atrofia de las vellosidades debe mejorar en 4 semanas, pero la resolución completa puede tardar hasta 1,5 años. Los lactantes con manifestaciones iniciales graves pueden requerir reposo intestinal prolongado y nutrición parenteral durante días o semanas. Puede ser necesario realizar pruebas de provocación para confirmar el diagnóstico y medir las serologías específicas de la celiaquía para diferenciar la enteropatía por proteínas alimentarias de la celiaquía, o para identificar múltiples alérgenos alimentarios. En los casos bien definidos, las PAO no son absolutamente necesarias para la confirmación del diagnóstico. Las PAO deben realizarse periódicamente para evaluar el desarrollo de tolerancia oral.

Las precipitinas de la IgA y la IgG de la leche pueden estar elevadas en la enfermedad activa, pero no se conoce la utilidad diagnóstica de estas pruebas, especialmente en vista de la alta prevalencia de resultados positivos en muchos otros trastornos inflamatorios del aparato digestivo en la infancia [70]. Clásicamente, los anticuerpos IgE específicos de alimentos son indetectables y las pruebas intraepidérmicas son negativas [90]. Las pruebas de parche cutáneo pueden ser útiles para algunas hipersensibilidades

alimentarias del aparato digestivo (leche de vaca, trigo) [9]. Sin embargo, no se realizaron biopsias, y hay que determinar la asociación entre las pruebas de parche positivas y los cambios del aparato digestivo.

En algunos estudios se ha examinado el uso de las concentraciones séricas de las granzimas A (GrA) y B (GrB), Fas soluble y CD30 (marcadores de linfocitos citotóxicos activados) para el diagnóstico de la enteropatía sensible a la leche de vaca [91]. La GrB está presente con más frecuencia en los pacientes con enteropatía sensible a la leche de vaca que en los controles, y las concentraciones séricas de ambas granzimas fueron mayores en los pacientes con alergias alimentarias no tratados; pero estos marcadores deben ser confirmados en estudios más amplios antes de su uso clínico habitual.

Evolución natural de la enteropatía provocada por proteínas alimentarias

La enteropatía provocada por proteínas alimentarias se resuelve clínicamente en la mayoría de los niños a la edad de 1-2 años; sin embargo, la mucosa yeyunal proximal puede tener anomalías persistentes en ese momento [70]. Una vez que se ha conseguido la tolerancia clínica, la mucosa sigue curándose, aunque se consuma el alimento implicado [87]. En los niños con la enfermedad menos grave en los que se diagnosticó cuando tenían más edad, la tolerancia también se desarrolló a una edad mayor, pero la mayoría se hicieron tolerantes a los 3 años [73]. Hay que destacar que a 5 de 54 lactantes con enteropatía provocada por la leche de vaca confirmada mediante provocación al final se les diagnosticó celiaquía, que persistió más allá de la lactancia [70]. En contraste, en varios estudios se ha observado enteropatía por el trigo transitoria, con o sin enteropatía provocada por proteínas de la leche de vaca asociada, como la enteropatía por trigo transitoria después de la enteritis [82,92,93]. Se establecieron criterios estrictos para el diagnóstico de la enteropatía provocada por el trigo transitoria y se añadieron evidencias de lesiones de las vellosidades del intestino delgado, la resolución con la evitación del gluten y normalidad persistente de la mucosa del intestino delgado 2 o más años después de volver a introducir el gluten en la dieta [94]. No se ha descrito el curso de la enteropatía provocada por proteínas alimentarias en los niños mayores.

Características patológicas de la enteropatía provocada por proteínas alimentarias

El grado de las lesiones de las vellosidades es variable, desde leve a grave, y la mayoría de las muestras de biopsia revelan atrofia de las vellosidades irregular subtotal [47,70,87-89] (fig. 18.2). En los informes más recientes, los patrones de la enteropatía son más sutiles, sin atrofia de las vellosidades evidente, pero con aplanamiento notable de las vellosidades y disminución

de la proporción criptas/vellosidades [76,77,86]. La mucosa intestinal es fina y las criptas pueden haberse alargado [70,73,76,95] (v. fig. 18.2). Los linfocitos intraepiteliales son prominentes, mientras que la infiltración con eosinófilos es inconsistente [76,86,95-97]. También pueden encontrarse linfocitos en la lámina propia. Puede producirse aumento de la apoptosis de los linfocitos intraepiteliales duodenales [98]. En un caso también se observaron granulomas no caseosos [99].

FIGURA 18.2 Biopsia de la mucosa duodenal de un lactante de 6 meses de edad con enteropatía provocada por proteínas de la leche de vaca. Tinción con hematoxilina-eosina, aumento original × 200. Se observan aplanamiento de las vellosidades, alargamiento de las criptas y numerosos linfocitos en el epitelio intestinal. Lámina y descripción proporcionadas por cortesía del Dr. Keith Benkov, Division of Pediatric Gastroenterology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA.

El contenido de lípidos de la mucosa puede estar aumentado [100]. Las células cilíndricas normales del yeyuno se sustituyen por células de las criptas de un tipo más cúbico, inmaduro [66]. Las células epiteliales tienen microvellosidades cortas que contienen grandes agregados de lisozimas y núcleos anormales [88]. La membrana basal está engrosada de forma irregular. La tasa de renovación de las células epiteliales aumenta notablemente como resultado de la mayor tasa mitótica [101,102]. Los estudios inmunohistoquímicos de las biopsias de la mucosa en lactantes no tratados con pruebas de provocación positivas demuestran un aumento no específico de la IgA, la IgG y la IgM en la mucosa, con aumento inconsistente de la IgE [103,104]. Las características histológicas de la enteropatía

provocada por la soja o por cereales son similares a las que se observan con la leche de vaca [76,78,80,105,106].

Fisiopatología de la enteropatía provocada por proteínas alimentarias

Parece que los linfocitos T desempeñan una función central en la fisiopatología de la enteropatía provocada por proteínas alimentarias. Los linfocitos T activados en la lámina propia del intestino delgado humano fetal pueden producir hipertrofia de las criptas y atrofia de las vellosidades [107,108]. Los linfocitos intraepiteliales que aumentan son predominantemente linfocitos T supresores $CD3^+$ α/β/citotóxicos $CD8^+$ [109]. En algunas series, entre el 50 y el 100% de los pacientes con enteropatía grave tienen una mayor densidad de linfocitos T γ/δ en el epitelio, de forma parecida a lo que ocurre en la celiaquía y la enteropatía autoinmunitaria [110,111]. También se detectaron aumentos similares en los niños mayores con síntomas del aparato digestivo tardíos de alergia a la leche de vaca [75,76,91,112]. Muchos linfocitos T expresan HLA-DR (complejo de histocompatibilidad principal humano, clase II, antígenos de leucocitos humanos-DR), que indica un estado activado. Después de la eliminación de la leche de vaca de la dieta, estas células disminuyen [76,109,112]. En las biopsias de los lactantes, así como de los niños en edad escolar, aumenta el número de linfocitos intraepiteliales citotóxicos que expresan el antígeno intracelular restringido de los linfocitos T (TIA1) [113-115]. La activación de los linfocitos intraepiteliales duodenales citotóxicos (IEL) también se ha confirmado por el análisis de la expresión de los componentes de los gránulos citotóxicos, como la perforina y la granzima A y B [91,115]. Estos IEL se relacionan con la concentración del ligando Fas soluble del suero, lo que indica una función de la apoptosis mediada por el Fas en la patogenia [116].

Las células mononucleares de las biopsias de los niños con enteropatía por la leche de vaca expresan mucho más VCAM-1 que las de los niños de control [48]. El número de linfocitos positivos para el receptor de alojamiento intestinal $\alpha 4/\beta 7$ se incrementa en la lámina propia en los adultos y en los niños no tratados con alergia alimentaria retardada [76,117]. Estos pacientes también muestran un mayor número de células $ICAM\text{-}1^+$ en la lámina propia.

Además de la infiltración linfocítica, pueden observarse evidencias de infiltración y desgranulación de eosinófilos y mastocitos en las muestras de biopsia de pacientes con enteropatía por leche de vaca con aumento de las concentraciones de histamina y proteína básica principal (MBP) extracelular, y la gravedad de la atrofia de las vellosidades se relacionó positivamente con los depósitos de MBP [89,118].

Como en los cambios humorales, el número de células portadoras de IgA e IgM de la lámina propia aumenta significativamente (un promedio de 2,4 veces) después de la provocación positiva con leche de vaca en estos pacientes, un hallazgo que también se observa en la enteropatía provocada

por la soja tras una provocación alimentaria oral con soja [105,119]. Dos grupos observaron la presencia de IgE en las biopsias de la mucosa, pero no se confirmó en series grandes de lactantes [120].

Los patrones de las citocinas varían en los pacientes con enteropatía provocada por la leche en función del sistema experimental. Después de la estimulación con proteínas de la leche de vaca *in vitro,* una mayor proporción de células aisladas de las biopsias yeyunales de los pacientes con enteropatía secretaban IFN-γ e IL-4 que las de los sujetos de control, y las células secretoras de IFN-γ eran 10 veces más numerosas que las células secretoras de IL-4 [121]. Las células secretoras de IL-10 disminuyeron, lo que supone más un predominio de las respuestas de tipo Th1 implicadas. En la tabla 18.5 se resumen las características patológicas e inmunológicas más importantes de la enteropatía provocada por proteínas alimentarias.

Tabla 18.5

Resumen de las características patológicas e inmunológicas de la enteropatía provocada por proteínas alimentarias.

Características	**Enteropatía del lactante**
Alimentos que la provocan	Leche de vaca, soja, trigo
Patología	
Atrofia de las vellosidades	Irregular, de leve a grave
Linfocitos intraepiteliales y en la lámina propia	Aumentados
Infiltración eosinófila	Variable
Contenido de lípidos de la mucosa	Aumentado
Células de las criptas	Inmaduras, cúbicas
Membrana basal	Engrosamiento irregular
Tasa de renovación de las células epiteliales	Aumentada
IgA, IgG e IgM de la mucosa	Aumento inespecífico
IgE de la mucosa	Aumento inconsistente
Fisiopatología	
Linfocitos intraepiteliales-fenotipo $CD8^+$ citotóxico	Predominantemente α/β, menos γ/δ
Aumento de los marcadores de activación $CD8^+$	HLA-DR Antígeno intracelular restringido de linfocitos T
Expresión elevada de las moléculas de adhesión de linfocitos	VCAM-1, ICAM-1, α4/β7
Activación de mastocitos	Alto contenido de histamina en la mucosa
Activación de eosinófilos	Depósitos de proteína básica principal extracelular
Patrones de citocinas tras la estimulación de las células aisladas de las biopsias del yeyuno con leche de vaca *in vitro*	Aumento del IFN-γ >> aumento de la IL-4
Liberación espontánea de citocinas en las muestras de biopsias duodenales	IL-10 reducida

Anemia ferropénica

Wilson, Heiner y Lahey fueron los primeros que emitieron un informe sobre lactantes con hemorragia rectal oculta provocada por proteínas de la leche de vaca, anemia, hipoproteinemia y signos respiratorios en 1962 [122]. Los síntomas se manifestaban entre los 2 y los 20 meses de edad, con frecuencia después de la transición de la lactancia materna a fórmulas a base de leche de vaca normal. La hipoproteinemia estaba causada por el aumento de la pérdida de proteínas intestinales, pero no había malabsorción ni retraso del crecimiento [123]. Posteriormente, se observó anemia provocada por la leche de vaca en 1 de cada 7.000 lactantes en un gran estudio prospectivo escandinavo [124].

Se ha observado hemosiderosis pulmonar en niños con anemia provocada por la leche de vaca y síntomas respiratorios de tos crónica, hemoptisis, infiltrados pulmonares recurrentes, sibilancias y rinitis persistente [124-131]. Recientemente, se ha descrito un caso individual de hemosiderosis y melena provocadas por trigo sarraceno [132]. Los síntomas respiratorios y la anemia se resolvieron tras la eliminación del alimento responsable, y se produjo la recaída tras la provocación alimentaria oral. Se recuperaron macrófagos cargados de hierro en los lavados bronquiales o gástricos y en las biopsias de pulmón. Las pruebas intraepidérmicas y las concentraciones séricas de IgE específica de alimentos eran negativas, pero se observaron títulos altos de precipitinas frente a la leche y el trigo sarraceno en el suero. En un paciente con hemosiderosis pulmonar provocada por el trigo sarraceno, se produjo un aumento de la proliferación de CMSP tras la estimulación con harina de trigo sarraceno [133]. Las muestras de las biopsias del pulmón revelaron depósitos de IgG, IgA y componentes del complemento, sin evidencias de IgE [128]. Los síntomas pulmonares tienden a ser persistentes, y se han descrito recaídas a los 6 y 8 años de edad, pero no se conoce la evolución natural de la hemosiderosis pulmonar provocada por proteínas alimentarias. Teniendo en cuenta la gravedad de la hemorragia pulmonar, debe hacerse la PAO diagnóstica con extrema precaución bajo supervisión médica estrecha en el entorno hospitalario y solo cuando los beneficios potenciales superan los riesgos, como la identificación de un alimento responsable en un paciente con síntomas continuos o la determinación de la tolerancia después de un largo período de evitación del alimento sin reacciones accidentales.

La leche de vaca entera se ha asociado a depleción de hierro en una gran proporción de niños (27%) de 4 a 12 meses de edad, y en su mayor parte puede atribuirse a la disminución de la absorción de hierro [134]. El tratamiento térmico de la leche de vaca pasteurizada redujo la incidencia de sangre oculta en las heces del 40% a menos del 10% en lactantes de 6 meses de edad, mientras que la alimentación con fórmulas a base de leche de vaca humanizada previno completamente la pérdida de sangre fecal [135]. No se conoce la fisiopatología de este trastorno; los datos de la biopsia limitados

revelan infiltrados linfocíticos y citotoxicidad mínimos, y ningún aumento significativo de la síntesis local de anticuerpos [136].

Conclusión

Se han revisado la enterocolitis, la enteropatía y la anemia provocadas por proteínas alimentarias en los lactantes y en los niños. Invariablemente, responden bien a la eliminación estricta de la dieta de la proteína del alimento responsable. La mayoría ha superado estos trastornos a los 3 años, pero cada vez se reconoce más una enteropatía sutil en niños en edad escolar y adultos con síntomas de alergia alimentaria retardada. Además, se están viendo casos ocasionales de SECPPA que persisten en la adolescencia. Teniendo en cuenta el aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas en general, así como de las hipersensibilidades alimentarias específicamente, puede anticiparse el aumento de la frecuencia de estos trastornos [137,138]. A medida que se adquiera una visión más clara sobre la fisiopatología de estos trastornos, podría disponerse de pruebas diagnósticas no invasivas. El aumento de los conocimientos y de la atención debe conducir a un diagnóstico y un tratamiento tempranos y precisos.

Bibliografía

1. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. *Allergy*. 1990;45:587–596.
2. Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol*. 1994;5(Suppl. 6):5–36.
3. Jakobsson I, Lindberg T. A prospective study of cow's milk protein intolerance in Swedish infants. *Acta Pediatr Scand*. 1979;68:853–859.
4. Schrander JJ, van den Bogart JP, Forget PP, Schrander-Stumpel CT, Kuijten RH, Kester Ad. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr*. 1993;152:640–644.
5. Sampson HA. Epidemiology of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 1996;7(Suppl. 9):42–50.
6. Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of CMA/CMPI in young children: the validity of parentally perceived reactions in a population-based study. *Allergy*. 2001;56:393–402.
7. Hill DJ, Firer MA, Shelton MJ, Hosking CS. Manifestations of milk allergy in infancy: clinical and immunologic findings. *J Pediatr*. 1986;109:270–276.
8. Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30:S87–S94.
9. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6 Suppl.):S1–S58.
10. Rubin MI. Allergic intestinal bleeding in the newborn; a clinical syndrome. *Am J Med Sci*. 1940;200:385–390.
11. Gryboski J, Burkle F, Hillman R. Milk induced colitis in an infant. *Pediatrics*. 1966;38:299–302.
12. Gryboski J. Gastrointestinal milk allergy in infancy. *Pediatrics*. 1967;40:354–362.
13. Powell GK. Enterocolitis in low-birth-weight infants associated with milk and soy protein intolerance. *J Pediatr*. 1976;88(5):840–844.
14. Powell GK. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. *J Pediatr*. 1978;93(4):553–560.
15. Powell GK. Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. *Comp Ther*. 1986;12(2):28–37.
16. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food-protein-induced entercolitis syndrome. *J Pediatr*. 1998;133(2):214–219.
17. Burks AW, Casteel HB, Fiedorek SC, Willaims LW, Pumphrey CL.

Prospective oral food challenge study of two soybean protein isolates in patients with possible milk or soy protein enterocolitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 1994;5:40–45.
18. Cavataio F, Carroccio A, Montalto G, Iacono G. Isolated rice intolerance: clinical and immunologic characteristics in four infants. *J Pediatr*. 1996;128:558–560.
19. Borchers SD, Li BUK, Friedman RA, McClung HJ. Rice-induced anaphylactoid reaction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1992;15:321–324.
20. Vitoria JC, Camarero C, Sojo A, Ruiz A, Rodriguez-Soriano J. Enteropathy related to fish, rice, and chicken. *Arch Dis Child*. 1982;57:44–48.
21. Vandenplas Y, Edelman R, Sacré L. Chicken-induced anaphylactoid reaction and colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994;19:240–241.
22. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt. 1):829–835.
23. Zapatero RL, Alonso LE, Martin FE, Martinez Molero MI. Food-protein-induced enterocolitis syndrome caused by fish. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33(6):312–316.
24. Hojsak I, Kljaic-Turkalj M, Misak Z, Kolacek S. Rice protein-induced enterocolitis syndrome. *Clin Nutr*. 2006;25(3):533–536.
25. Gray HC, Foy TM, Becker BA, Knutsen AP. Rice-induced enterocolitis in an infant: TH1/TH2 cellular hypersensitivity and absent IgE reactivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93(6):601–605.
26. Levy Y, Danon YL. Food protein-induced enterocolitis syndrome—not only due to cow's milk and soy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003;14(4):325–329.
27. Bruni F, Peroni DG, Piacentini GL, De Luca G, Boner AL. Fruit proteins: another cause of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Allergy*. 2008;63(12):1645–1646.
28. Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics*. 2009;123(3):459–464.
29. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk; a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):643–647.
30. Monti G, Castagno E, Liguori SA, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):679–680.
31. Tan J, Campbell D, Mehr S. Food protein-induced enterocolitis syndrome in an exclusively breast-fed infant—an uncommon entity. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):873.
32. Faber MR, Rieu P, Semmekrot BA, Van Krieken JH, Tolboom JJ, Draaisma JM. Allergic colitis presenting within the first hours of

premature life. *Acta Paediatr*. 2005;94(10):1514–1515.
33. Eggertsen SC, Pereira PK. Necrotizing enterocolitis and milk protein intolerance. Causes of rectal bleeding in a term infant. *J Fam Pract*. 1989;28(2):219–223.
34. Masumoto K, Takahashi Y, Nakatsuji T, Arima T, Kukita J. Radiological findings in two patients with cow's milk allergic enterocolitis. *Asian J Surg*. 2004;27(3):238–240.
35. McIlhenny J, Sutphen JL, Block CA. Food allergy presenting as obstruction in an infant. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;150(2):373–375.
36. Murray KF, Christie DL. Dietary protein intolerance in infants with transient methemoglobinemia and diarrhea. *J Pediatr*. 1993;122:90–92.
37. Muraro A, Dreborg S, Halken S, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part I: immunologic background and criteria for hypoallergenicity. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(2):103–111.
38. Fogg MI, Brown-Whitehorn TA, Pawlowski NA, Spergel JM. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(5):351–355.
39. Richards DG, Somers S, Issenman RM, Stevenson GW. Cow's milk protein/soy protein allergy: gastrointestinal imaging. *Radiology*. 1988;167:721–723.
40. Jayasooriya S, Fox AT, Murch SH. Do not laparotomize food-protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23(3):173–175.
41. Sicherer SH. Food protein-induced entercolitis syndrome: clinical perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(S):45–49.
42. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad A, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6 Suppl.):S365–S383.
43. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(1):149–156.
44. Mofidi S, Bock SA. *A Health Professional's Guide to Food Challenges*. Fairfax, VA: The Food Allergy and Anaphylaxis Network; 2004.
45. Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman SS, et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J Pediatr*. 1997;131(5):741–744.
46. Kelso JM, Sampson HA. Food protein-induced enterocolitis to casein hydrolysate formulas. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92(6):909–910.
47. Fontaine JL, Navarro J. Small intestinal biopsy in cow's milk protein allergy in infancy. *Arch Dis Child*. 1975;50:357–362.
48. Chung HL, Hwang JB, Kwon YD, Park MH, Shin WJ, Park JB. Deposition of eosinophil-granule major basic protein and expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in the mucosa of the small intestine in infants with cow's

milk-sensitive enteropathy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:1195–1201.
49. Powell GK, McDonald PJ, VanSickle GJ, Goldblum RM. Absorption of food protein antigen in infants with food protein-induced enterocolitis. *Dig Dis Sci*. 1989;34(5):781–788.
50. Colgan SP, Resnick MB, Parkos CA, et al. Il-4 directly modulates function of a model human intestinal epithelium. *J Immunol*. 1994;153:2122–2129.
51. Madara JL, Stafford J. Interferon-gamma directly affects barrier function of cultured intestinal epithelial monolayers. *J Clin Invest*. 1997;100:204–215.
52. Adams RB, Planchon SM, Roche JK. IFN-gamma modulation of epithelial barrier function. Time course, reversibility, and site of cytokine binding. *J Immunol*. 1993;150:2356–2363.
53. Planchon SM, Martins CAP, Guerrant RL, Roche JK. Regulation of intestinal barrier function by TGF-beta 1. *J Immunol*. 1994;153:5730–5739.
54. VanSickle GJ, Powell GK, McDonald PJ, Goldblum RM. Milk and soy protein-induced entercolitis: evidence for lymphocyte sensitization to specific food proteins. *Gastroenterology*. 1985;88(6):1915–1921.
55. Hoffman KM, Ho DG, Sampson HA. Evaluation of the usefulness of lymphocyte proliferation assays in the diagnosis of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:360–366.
56. Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):387–391.
57. Mori F, Barni S, Cianferoni A, Pucci N, de Martino M, Novembre E. Cytokine expression in CD3+ cells in an infant with food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): case report. *Clin Dev Immunol*. 2009:679381.
58. Rodriguez P, Heyman M, Candalh C, et al. Tumour necrosis factor-alpha induces morphological and functional alterations of intestinal HT29 cl. 19A cell monolayers. *Cytokine*. 1995;7:441–448.
59. Heyman M, Darmon N, Dupont C, et al. Mononuclear cells from infants allergic to cow's milk secrete tumor necrosis factor alpha, altering intestinal function. *Gastroenterology*. 1994;106:1514–1523.
60. Benlounes N, Candalh C, Matarazzo P, Dupont C, Heyman M. The time-course of milk antigen-induced TNF-alpha secretion differs according to the clinical symptoms in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(4):863–869.
61. Chung HL, Hwang JB, Park JJ, Kim SG. Expression of transforming growth factor β1, transforming growth factor type I and II receptors, and TNF-α in the mucosa of the small intestine in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol*.

2002;109(1):150–154.
62. McDonald PJ, Goldblum RM, VanSickle GJ, Powell GK. Food protein-induced enterocolitis: altered antibody response to ingested antigen. *Pediatr Res*. 1984;18:751–755.
63. Schlossmann NA. Uber die giftwirkung des artfremden eiweisses in der milch auf den organismus des sauglings. *Arch Kinderheilkunde*. 1905;41:99–103.
64. Lamy M, Nezelof C, Jos J, Frezal J, Rey J. Biopsy of intestinal mucosa in children: First results of study of malabsorption syndromes. *Presse Med*. 1963;71:1267–1270.
65. Davidson M, Burnstine MC, Kugler MM, Baure CH. Malabsorption defect induced by ingestion of lactoglobulin. *J Pediatr*. 1965;66:545–554.
66. Kuitunen P. Duodeno-jejunal histology in the malabsorption syndrome in infants. *Ann Paediatr Fenn*. 1966;12:101–132.
67. Visakorpi JK, Immonen P. Intolerance to cow's milk and wheat gluten in the primary malabsorption syndrome in infancy. *Acta Pediatr Scand*. 1967;56:49–56.
68. Liu HY, Tsao MU, Moore B, Giday Z. Bovine milk protein-induced intestinal malabsorption of lactose and fat in infants. *Gastroenterology*. 1968;54(1):27–34.
69. Harrison M, Kilby A, Walker-Smith JA, et al. Cow's milk protein intolerance: a possible association with gastroenteritis, lactose intolerance, and IgA deficiency. *BMJ*. 1976;1:1501–1504.
70. Kuitunen P, Visakorpi JK, Savilahti E, Pelkonem P. Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance: Clinical findings and course in 54 cases. *Arch Dis Child*. 1975;50:251–256.
71. Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30:S61–S66.
72. Saarinen K, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa A-L, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: a prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:457–461.
73. Verkasalo M, Kuitunen P, Savilahti E. Changing pattern of cow's milk intolerance. *Acta Pediatr Scand*. 1981;70:289–295.
74. Vitoria JC, Sojo A, Rodriguez-Soriano J. Changing pattern of cow's milk protein intolerance. *Acta Pediatr Scand*. 1990;79:566–567.
75. Kokkonen J, Haapalahti M, Laurila K, Karttunemn TJ, Maki M. Cow's milk protein-sensitive enteropathy at school age. *J Pediatr*. 2001;139:797–803.
76. Veres G, Westerholm-Ormio M, Kokkonen J, Arato A, Savilahti E. Cytokines and adhesion molecules in duodenal mucosa of children with delayed-type food allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(1):27–34.
77. Latcham F, Merino F, Lang A, et al. A consistent pattern of minor

immunodeficiency and subtle enteropathy in children with multiple food allergy. *J Pediatr*. 2003;143(1):39–47.
78. Ament ME, Rubin CE. Soy protein—another cause of the flat intestinal lesion. *Gastroenterology*. 1972;62:227–234.
79. Iyngkaran N, Abdin Z, Davis K, et al. Acquired carbohydrate intolerance and cow milk protein-sensitive enteropathy in young infants. *J Pediatr*. 1979;95:373–378.
80. Iyngkaran N, Yadav M, Boey CG, Kamath KR, Lam KL. Causative effect of cow's milk protein and soy protein on progressive small bowel mucosal damage. *J Gastroenterol Hepatol*. 1989;4:127–136.
81. Walker-Smith JA. Cow's milk intolerance as a cause of postenteritis diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1982;1:163–175.
82. Walker-Smith JA. Transient gluten intolerance. *Arch Dis Child*. 1970;45:523–526.
83. Iyngkaran N, Robinson NJ, Sumithran E, Lam SK, Putchucheary SD, Yadav M. Cow's milk protein-sensitive enteropathy. An important factor in prolonging diarrhoea in acute infective enteritis in early infancy. *Arch Dis Child*. 1978;53:150–153.
84. Lake AM. Food protein-induced colitis and gastroenteropathy in infants and children. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, eds. *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*. Cambridge, MA: Blackwell Scientific Publications; 1997:277–286.
85. Iyngkaran N, Abidin Z. One hour D-xylose in the diagnosis of cow's milk protein sensitive enteropathy. *Arch Dis Child*. 1982;57:40–43.
86. Paajanen L, Vaarala O, Karttunen R, Tuure T, Korpela R, Kokkonen J. Increased IFN-gamma secretion from duodenal biopsy samples in delayed-type cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(5):439–444.
87. Iyngkaran N, Yadav M, Boey CG, Lam KL. Effect of continued feeding of cow's milk on asymptomatic infants with milk protein sensitive enteropathy. *Arch Dis Child*. 1988;63:911–915.
88. Kuitunen P, Rapola J, Savilahti E, Visakorpi JK. Response of the mucosa to cow's milk in the malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. *Acta Pediatr Scand*. 1973;62:585–595.
89. Shiner M, Ballard J, Brook CGD, Herman S. Intestinal biopsy in the diagnosis of cow's milk protein intolerance without acute symptoms. *Lancet*. 1979;29:1060–1063.
90. Baehler P, Chad Z, Gurbindo C, Bonin AP, Bouthillier L, Seidman EG. Distinct patterns of cow's milk allergy in infancy defined by prolonged, two stage double-blind, placebo-controlled food challenges. *Clin Exp Allergy*. 1996;26:254–261.
91. Augustin MT, Kokkonen J, Karttunen R, Karttunen TJ. Serum granzymes and CD30 are increased in children's milk protein sensitive enteropathy and celiac disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(1):157–162.

92. Burgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1991;66(8):941–947.
93. Meuli R, Pichler WJ, Gaze H, Lentze MJ. Genetic difference in HLA-DR phenotypes between coeliac disease and transitory gluten intolerance. *Arch Dis Child*. 1995;72(1):29–32.
94. McNeish AS, Rolles CJ, Arthur LJ. Criteria for diagnosis of temporary gluten intolerance. *Arch Dis Child*. 1976;51(4):275–278.
95. Maluenda C, Philips AD, Briddon A, Walker-Smith JA. Quantitative analysis of small intestinal mucosa in cow's milk-sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1984;3:349–356.
96. Kuitunen P, Kosnai I, Savilahti E. Morphometric study of the jejunal mucosa in various childhood enteropathies with special reference to intraepithelial lymphocytes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1982;1:525–531.
97. Kosnai I, Kuitunen P, Savilahti E, Sipponen P. Mast cells and eosinophils in the jejunal mucosa of patients with intestinal cow's milk allergy and celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1984;3:368–372.
98. Augustin MT, Kokkonen J, Karttunen TJ. Evidence for increased apoptosis of duodenal intraepithelial lymphocytes in cow's milk sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(3):352–358.
99. Ozbek OY, Canan O, Ozcay F, Bilezikci B. Cows milk protein enteropathy and granulomatous duodenitis in a newborn. *J Paediatr Child Health*. 2007;43(6):494–496.
100. Variend S, Placzek M, Raafat F, Walker-Smith JA. Small intestinal mucosal fat in childhood enteropathies. *J Clin Pathol*. 1984;37:373–377.
101. Kosnai I, Kuitunen P, Savilahti E, Rapola J, Kohegyi J. Cell kinetics in the jejunal epithelium in malabsorption syndrome with cow's milk protein intolerance and coeliac disease of childhood. *Gut*. 1980;21(1041):1046.
102. Savidge TC, Shmakov AN, Walker-Smith JA, Phillips AD. Epithelial cell proliferation in childhood enteropathies. *Gut*. 1996;39:185–193.
103. Stern M, Dietrich R, Muller J. Small intestinal mucosa in coeliac disease and cow's milk protein intolerance: morphometric and immunofluorescent studies. *Eur J Pediatr*. 1982;139:101–105.
104. Rosekrans PC, Meijer CJ, Cornelise CJ, van der Wal AM, Lindeman J. Use of morphometry and immunohistochemistry of small intestinal biopsy specimens in the diagnosis of food allergy. *J Clin Pathol*. 1980;33:125–130.
105. Perkkio M, Savilahti E, Kuitunen P. Morphometric and immunohistochemical study of jejunal biopsies from children with intestinal soy allergy. *Eur J Pediatr*. 1981;137:63–69.
106. Poley JR, Klein AW. Scanning electron microscopy of soy protein-induced damage of small bowel mucosa in infants. *J Pediatr*

Gastroenterol Nutr. 1983;2:271–287.
107. da Cunha Ferreira R, Forsyth LE, Richman PI, Wells C, Spencer J, MacDonald TT. Changes in the rate of crypt epithelial cell proliferation and mucosal morphology induced by a T-cell-mediated response in human small intestine. *Gastroenterology*. 1990;98:1255–1263.
108. MacDonald TT, Spencer J. Evidence that activated mucosal T cells play a role in the pathogenesis of enteropathy in human small intestine. *J Exp Med*. 1988;167:1341–1349.
109. Nagata S, Yamashiro Y, Ohtsuka Y, et al. Quantitative analysis and immunohistochemical studies on small intestinal mucosa of food-sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995;20:44–48.
110. Chan K, Phillips AD, Walker-Smith JA, Koskimies S, Spencer J. Density of gamma/delta T cells in small bowel mucosa related to HLA-DQ status without celiac disease. *Lancet*. 1993;342:492–493.
111. Pesce G, Pesce F, Fiorino N, et al. Intraepithelial gamma/delta-positive T lymphocytes and intestinal villous atrophy. *Int Arch Allergy Immunol*. 1996;110:233–237.
112. Kokkonen J, Holm K, Karttunen TJ, Maki M. Enhanced local immune response in children with prolonged gastrointestinal symptoms. *Acta Paediatr*. 2004;93(12):1601–1607.
113. Augustin M, Karttunen TJ, Kokkonen J. TIA1 and mast cell tryptase in food allergy of children: increase of intraepithelial lymphocytes expressing TIA1 associates with allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32(1):11–18.
114. Hankard GF, Matarazzo P, Duong JP, et al. Increased TIA1-expressing intraepithelial lymphocytes in cow's milk protein intolerance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;25(1):79–83.
115. Augustin MT, Kokkonen J, Karttunen TJ. Duodenal cytotoxic lymphocytes in cow's milk protein sensitive enteropathy and coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(12):1398–1406.
116. Kokkonen TS, Augustin MT, Kokkonen J, Karttunen R, Karttunen TJ. Serum and tissue CD23, IL-15 and FAS-L in cow's milk protein-sensitive enteropathy and in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(4):525–531.
117. Veres G, Helin T, Arato A, et al. Increased expression of intercellular adhesion molecule-1 and mucosal adhesion molecule alpha4beta7 integrin in small intestinal mucosa of adult patients with food allergy. *Clin Immunol*. 2001;99(3):353–359.
118. Raithel M, Matek M, Baenkler HW, Jorde W, Hahn EG. Mucosal histamine content and histamine secretion in Crohn's disease, ulcerative colitis and allergic enteropathy. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995;108:127–133.
119. Savilahti E. Immunochemical study of the malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. *Gut*. 1973;14:491–501.

120. Van Spreeuwel JP, Lindenman J, Van Maanen J, Meyer CJLM. Increased numbers of IgE-containing cells in gastric and duodenal biopsies: an expression of food allergy secondary to chronic inflammation? *J Clin Pathol*. 1984;37:601–606.
121. Hauer AC, Breese EJ, Walker-Smith JA, MacDonald TT. The frequency of cells secreting interferon gamma and interleukin-4,-5, and -10 in the blood and duodenal mucosa of children with cow's milk hypersensitivity. *Pediatric Res*. 1997;42:629–638.
122. Wilson JF, Heiner DC, Lahey ME. Evidence of gastrointestinal dysfunction in infants with iron deficiency anemia: a preliminary report. *J Pediatr*. 1962;60:787–789.
123. Woodruff CW, Clark JL. The role of fresh cow's milk in iron deficiency. I. Albumin turnover in infants with iron deficiency anemia. *Am J Dis Child*. 1972;24:18–23.
124. Lundstrom U, Perkkio M, Savilahti E, Siimes M. Iron deficiency anemia with hypoproteinemia. *Am J Dis Child*. 1983;58:438–441.
125. Heiner DC, Sears JW. Chronic respiratory disease associated with multiple circulating precipitins to cow's milk. *Am J Dis Child*. 1960;100:500–502.
126. Boat TF, Polmar SH, Whitman V, et al. Hyperreactivity to cow milk in young children with pulmonary hemosiderosis and cor pulmonale secondary to nasopharyngeal obstruction. *J Pediatr*. 1975;87:23–29.
127. Lee SK, Kniker WT, Cook CD, Heiner DC. Cow's milk-induced pulmonary disease in children. *Adv Pediatr*. 1978;25:39–57.
128. Fossati G, Perri M, Careddu G, Mirra N, Carnelli V. Pulmonary hemosiderosis induced by cow's milk proteins: a discussion of a clinical case. *Pediatr Med Chir*. 1992;14(2):203–207.
129. Cohen GA, Hartman G, Hamburger RN, O'Connor RD. Severe anemia and chronic bronchitis associated with a markedly elevated specific IgG to cow's milk protein. *Ann Allergy*. 1985;55(1):38–40.
130. Moissidis I, Chaidaroon D, Vichyanond P, Bahna SL. Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome). *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(6):545–552.
131. Cohen GA, Berman BA. Pulmonary hemosiderosis. *Cutis*. 1985;35(2):106: 108-109.
132. Agata H, Kondo N, Fukutomi O, et al. Pulmonary hemosiderosis with hypersensitivity to buckwheat. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;78:233–237.
133. Kondo N, Fukutomi O, Agata H, Yokoyama Y. Proliferative responses of lymphocytes to food antigens are useful for detection of allergens in nonimmediate types of food allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1997;7(2):122–126.
134. Fuchs G, DeWeir M, Hutchinson S, Sundeen M, Schwartz S, Suskind R. Gastrointestinal blood loss in older infants: impact of cow milk versus formula. *J Pediatr Gastroenterology Nutrition*. 1993;16:4–9.

135. Fomon SJ, Ziegler EE, Nelson SE, Edwards BB. Cow milk feeding in infancy: gastrointestinal blood loss and iron nutritional status. *J Pediatr*. 1981;98:540–542.
136. Savilahti E, Verkasalo M. Intestinal cow's milk allergy: pathogenesis and clinical presentation. *Clin Rev Allergy*. 1984;2(1):7–23.
137. Holt PG, Macaubas C, Prescott SL, Sly PD. Primary sensitization to inhalant allergens. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:S91–S94.
138. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(6):1203–1207.

19

Reacciones laborales a alérgenos alimentarios

André Cartier[1]

Sangeeta J. Jain[2]

Laurianne G. Wild[2]

Maxcie M. Sikora[3]

Matthew Aresery[4]

Samuel B. Lehrer[5]

[1] *Université de Montréal, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montreal, QC, Canada*
[2] *Section of Clinical Immunology, Allergy and Rheumatology, Tulane University Health and Sciences Center, New Orleans, LA, USA*
[3] *Alabama Allergy and Asthma Center, Birmingham, AL, USA*
[4] *Maine General Medical Center, Augusta, ME, USA*
[5] *Tulane University, New Orleans, LA, USA*

Conceptos clave

- Las enfermedades laborales tienen un gran impacto social y económico sobre los trabajadores y la sociedad en su conjunto.
- Los trabajadores de la industria alimentaria, actividad que da empleo a más de 16 millones de personas en EE. UU., están expuestos a distintos materiales alimentarios y extraalimentarios capaces de causar una gran variedad de

enfermedades relacionadas con el trabajo.

- Asma, rinitis, conjuntivitis, neumonitis por hipersensibilidad y dermatitis son manifestaciones frecuentes asociadas a la exposición laboral a alérgenos/antígenos alimentarios.
- Como los síntomas son bastante inespecíficos, el diagnóstico de asma laboral depende de la evidencia objetiva de asma relacionada con el trabajo confirmada por la determinación del flujo espiratorio máximo y respuesta bronquial inespecífica en el trabajo y fuera de este, o mediante provocaciones específicas por inhalación. Del mismo modo, la rinitis laboral, neumonitis por hipersensibilidad y dermatitis laboral deben confirmarse objetivamente.
- El diagnóstico precoz y la retirada del ambiente de exposición producen el mejor pronóstico para las enfermedades laborales en la industria alimentaria.
- Como no es siempre posible la retirada del ambiente de exposición, es obligatorio mejorar las condiciones ambientales y el uso de dispositivos protectores.

Introducción

El Bureau of Labor Statistics de EE. UU. publicó que en 2010 había 139 millones de civiles empleados, de los cuales cerca de 16,5 millones trabajan en alguna vertiente de la industria de preparación y servicio de alimentos. Además, el USDA calcula que hasta 3 millones de estadounidenses están empleados en la agricultura y ganadería [1]. Estos trabajadores están expuestos a una gran variedad de sustancias que teóricamente pueden provocar enfermedades por hipersensibilidad. La mayoría de los materiales sensibilizadores son alérgenos proteicos derivados de alimentos, como harina y marisco. Otras sustancias no alimentarias también pueden provocar enfermedades alérgicas o inmunitarias (p. ej., abejas, ácaros de graneros, antibióticos, actinomicetos termófilos, botas de caucho, así como sustancias químicas, como metabisulfitos). Está bien establecido que estos materiales tienen el potencial de afectar a la piel, los ojos, el tubo digestivo y el sistema respiratorio. En la exposición laboral a antígenos/alérgenos alimentarios, las vías de exposición son fundamentalmente inhalación y contacto con la piel, y varían según las sustancias e industrias. Las enfermedades de las que se ocupa este capítulo son asma laboral (AsL), rinitis laboral (RL), conjuntivitis, neumonitis por hipersensibilidad (NH) (o alveolitis alérgica extrínseca) y dermatitis laboral (DL).

El diagnóstico de una de estas enfermedades laborales tiene un impacto social y económico significativo sobre la persona y la sociedad en su conjunto. Con frecuencia resulta difícil diagnosticar una enfermedad laboral, ya que exige la confirmación de una relación causal entre exposición en el trabajo y enfermedad. Aunque la mayoría de los casos son enfermedades nuevas, esto no siempre se cumple; por ejemplo, los antecedentes de asma no descartan AsL. En el caso de la DL, la inflamación de la piel debería mejorar fuera del puesto de trabajo. En las neumopatías laborales, desafortunadamente, es posible que los síntomas tarden en resolverse o sigan presentes mucho después de la retirada del trabajo. Abordaremos en mayor detalle todos estos tipos de reacciones. Hemos elegido varios ejemplos pertinentes de las enfermedades anteriormente mencionadas para ilustrar aspectos importantes.

Definiciones y clasificaciones

Asma laboral significa asma *de novo* o recidiva de un asma previamente quiescente provocada por la sensibilización a una sustancia específica, de alto peso molecular (APM) o bajo peso molecular (BPM), que se denomina AsL provocada por sensibilizador, o por la exposición a un irritante inhalado en el trabajo, que recibe el nombre de AsL provocada por irritantes [2]. Esta última forma comprende el síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias (SDRVR) y el asma provocada por irritantes, que tienen lugar tras la exposición aguda a altas concentraciones de gases, humos o vapores irritantes [2,3], o exposiciones repetidas a concentraciones más bajas de compuestos irritantes [2,4], y no requieren un período de latencia. Esta forma de AsL no se comentará más en el contexto de las reacciones laborales alimentarias, aunque puede aparecer en esta industria debido a exposición accidental, por ejemplo, escapes de amoníaco de los sistemas de refrigeración. El asma agravada por el trabajo (no descrita en este capítulo) se define como asma preexistente o concurrente que empeora por factores laborales, por ejemplo, ejercicio o exposición a irritantes, como aire frío, polvo o vapores en cantidades excesivas.

La definición de rinitis laboral es «trastorno inflamatorio de la nariz, caracterizado por síntomas intermitentes o persistentes (p. ej., congestión nasal, estornudos, rinorrea, prurito) y/o limitación variable al flujo respiratorio nasal y/o hipersecreción, debido a causas y situaciones atribuibles a un ambiente laboral concreto y no a estímulos presentes fuera del trabajo» [5]. Según la necesidad de un período de latencia, la RL se clasifica en alérgica o no alérgica. El tipo alérgico comprende la RL mediada por inmunoglobulina E (IgE) (causada por una gran variedad de sustancias de APM, especialmente presentes en la industria alimentaria, y algunas de BPM) y RL no mediada por IgE (debida principalmente a sustancias de BPM que actúan como haptenos). El tipo no alérgico de RL abarca distintos tipos de rinitis causada por el ambiente laboral mediante mecanismos irritativos, no inmunitarios.

La neumonitis por hipersensibilidad, o alveolitis alérgica extrínseca, es una enfermedad inflamatoria mediada por la inmunidad que afecta a las vías respiratorias terminales del pulmón, asociada con exposición intensa o repetida a distintos alérgenos inhalados. El resultado de esta exposición es inicialmente una alveolitis linfocítica, seguida de formación de granulomas y, finalmente, fibrosis pulmonar irreversible en pacientes no tratados [6,7].

Los trastornos cutáneos laborales incluyen la dermatitis de contacto y la urticaria de contacto (UCL) [8]. Las manifestaciones cutáneas de la exposición laboral se dividen habitualmente en dermatitis de contacto irritativa (DCI) y dermatitis de contacto alérgica (DCA), o una combinación de DCI y DCA. La DCI se diagnostica basándose en la anamnesis, aspecto clínico y distribución de las lesiones cutáneas. Se trata de una forma no inmunitaria de dermatitis

en la que las sustancias ejercen un efecto tóxico directo sobre la piel, por ejemplo, trabajos con agua, detergentes, alcalinos, disolventes y fricción, y es el tipo más frecuente de dermatitis de contacto laboral. Por otra parte, la DCA representa un trastorno inmunitario debido a una reacción de hipersensibilidad demorada o tipo IV que resulta de una respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T a sensibilizadores cutáneos. La urticaria de contacto laboral puede ser no inmunitaria o inmunitaria, a través de una reacción de hipersensibilidad de tipo I o inmediata asociada con la presencia de IgE específica de antígeno. Se relaciona con proteínas de alimentos (especialmente en cocineros, panaderos, proveedores de alimentos y manipuladores) y guantes de látex, así como con algunos compuestos de BPM.

Prevalencia e incidencia

Resulta difícil determinar la prevalencia o incidencia de las enfermedades laborales con certeza, especialmente en la industria alimentaria. Trabajadores y médicos tienden a infranotificar problemas de salud, y los datos epidemiológicos sobre agricultores y manipuladores de alimentos siguen siendo escasos. No obstante, a medida que se ha reconocido mejor la importancia de la neumopatía laboral, se han establecido bases de datos nacionales para vigilar estos datos, como SWORD [9] y SHIELD [10] en el Reino Unido, PROPULSE [11] en Canadá y SENSOR [12] en EE. UU. Según la Organización Mundial de la Salud, 300 millones de personas de todas las edades y razas sufren asma en el mundo [13]. En EE. UU., se calcula que 18,7 millones de adultos tienen asma [14]. Desconocemos la prevalencia exacta de AsL, pero los estudios epidemiológicos apuntan a que el 9-15% de todos los casos de asma de inicio en la edad adulta son atribuibles a la exposición laboral [15,16]. Su frecuencia global probablemente ha permanecido estable en los últimos 10 años, aunque los compuestos causales sí han variado de frecuencia [17]. No obstante, hay ciertos indicios de que su incidencia ha disminuido en algunos países [18-20]. En las industrias alimentarias cuya prevalencia de AsL es conocida, las tasas no son significativamente diferentes de las encontradas en industrias no alimentarias. Por ejemplo, se produce AsL en el 3-10% [21,22] de los trabajadores expuestos a granos de café verde, el 9-50% de los dedicados al procesamiento del cangrejo real [23], y el 4-30% de los panaderos [24-27].

La prevalencia descrita de RL en el mundo está entre el 5-15% según el ambiente de exposición [28]. La RL es tres veces más frecuente que el asma en el entorno laboral. Su prevalencia en personas con AsL es del 76-92% [29,30]. En trabajadores sanitarios expuestos a guantes de látex, se ha descrito que la sensibilización alcanza el 20%, con RL en el 9-12% [31,32]. En trabajadores dedicados al procesamiento de marisco, la prevalencia de RL probable llega al 15% [23], aunque hasta el 34,5% de estas personas refieren síntomas de rinitis. Del mismo modo, el 24% de trabajadores de industrias del pescado referían síntomas nasales [33]. La RL a menudo coexiste con AsL y con frecuencia precede al desarrollo de asma en el ambiente laboral [30]. En 59 trabajadores con alergia a animales de laboratorio, Gross et al. describieron que la RL precedió al desarrollo de AsL en el 45% de ellos, y se produjo al mismo tiempo en el 55% [34].

La incidencia de NH es más difícil de determinar, por la frecuencia habitualmente baja de la enfermedad, problemas con el diagnóstico diferencial y ausencia de estudios epidemiológicos prospectivos. La incidencia depende también del nivel de exposición al antígeno causal y varía enormemente según la industria o incluso en áreas de la misma planta. Por ejemplo, en un estudio, se estimó que el pulmón del granjero, una de las formas de NH, afectaba a menos del 1-6% de los trabajadores [35]. Sin

embargo, en una encuesta de 1.054 granjeros que molían heno enmohecido, la prevalencia de pulmón del granjero se describió en el 8,3-11,4% [36], mientras que en otras se estimó en el 4,2 por 1.000 [37] o menor [38].

La DL sigue siendo una de las enfermedades laborales más prevalente, y la dermatitis de las manos es la más frecuente [8]. No obstante, la mayoría de los estudios epidemiológicos sobre reacciones dermatológicas en trabajadores de la industria alimentaria solo han incluido individuos ya diagnosticados de trastornos cutáneos laborales. En consecuencia, aunque es posible diferenciar los tipos de reacciones cutáneas e identificar muchos de los compuestos etiológicos importantes, sigue siendo difícil determinar la auténtica prevalencia de la enfermedad. En un estudio de 1.052 trabajadores de la industria alimentaria en Finlandia, se detectaron trastornos cutáneos en el 17% [39]. En ese estudio, el 8,5% de 541 trabajadoras tenían DL, causada con más frecuencia por pescado, carne, verduras y hortalizas. De los 196 manipuladores de alimentos, el 15% presentaba dermatitis en las manos. En un estudio retrospectivo de 5 años, 3.662 pacientes consecutivos, incluidos 180 manipuladores de alimentos, se sometieron a pruebas de parche [40]. En 91 (50,5%) de los 180 individuos, la dermatitis se debía a una exposición laboral, y 25 (13,8%) de los 180 se debían a exposición a carne, hortalizas o verduras. Las pruebas de parche fueron positivas en 59 de los 180 pacientes (32,7%). Otro estudio con 5.285 pacientes del norte de Baviera encontró que la incidencia de DL era máxima en trabajadores de repostería (76%) y cocineros (69%), seguidos de cerca por trabajadores de la industria del procesamiento de alimentos y carniceros (63%) [41]. Hjorth et al. evaluaron 33 casos de DL en trabajadores de la cocina de restaurantes [42]. Metales, cebolla y ajo eran las sustancias implicadas con más frecuencia en la dermatitis de contacto; pescado y marisco resultaron ser los causantes más frecuentes de urticaria de contacto. Estos mismos alérgenos alimentarios fueron identificados también como los más importantes en un estudio sobre proveedores de alimentos [43].

Mediante cuestionarios, Smith estimó que la incidencia anual media de trastornos cutáneos en la industria de manufactura de alimentos era de 2.103 por millón de empleados y año, y 1.414 por millón de empleados y año en la industria de venta al por menor/proveedores de alimentos [44]. Otros datos sobre la DL provienen de los planes de vigilancia EPIDERM y Occupational Physicians Reporting Activity (OPRA), que han estado recogiendo datos sobre enfermedades cutáneas laborales en el Reino Unido desde 1993. Los dermatólogos y médicos del trabajo que aportaron datos para estos estudios refieren una incidencia anual de dermatitis de contacto laboral de 12,9 por 100.000 [45]. La prevalencia de UCL también ha aumentado en los últimos 30 años, aunque los datos sobre su epidemiología son limitados, porque a menudo coexiste con otras enfermedades cutáneas laborales. Un análisis retrospectivo de una clínica australiana encontró que la UCL era el diagnóstico del 8,3% de las enfermedades cutáneas laborales, con 151 casos en 12 años [46]. De la urticaria de contacto no causada por látex, el 47% de la UCL se encontró en la industria de servicios alimentarios. Estos resultados

son comparables a los publicados por el grupo EPIDERM en el Reino Unido [47]. Estos estudios incluyen industrias no relacionadas con los alimentos, y hay datos limitados sobre la prevalencia de UCL en la industria alimentaria exclusivamente.

Factores de riesgo

Hay factores industriales e individuales asociados con un riesgo mayor de desarrollar hipersensibilidad laboral. Los mejores estudios se han realizado en AsL y RL. Las propiedades fisicoquímicas de los compuestos laborales, así como su dosis, duración, vía de exposición, potencia alérgena y las prácticas industriales de higiene y maquinaria, influyen en el potencial de los compuestos laborales de provocar alergias. El grado de exposición en los distintos entornos es, sin duda, un determinante principal en muchos compuestos laborales [25,48-50].

Como solo una pequeña proporción de trabajadores expuestos desarrolla reacciones alérgicas laborales, los factores del huésped son claramente importantes en el desarrollo de una enfermedad. Estos factores podrían consistir en atopia, predisposición genética, consumo de cigarrillos y, posiblemente, respuesta bronquial inespecífica (RBI) aumentada.

Atopia

Aunque el AsL se asocia a menudo con una mayor producción de anticuerpos IgE específicos, la atopia por sí misma no siempre se asocia con una incidencia más alta de AsL. Por lo general, se encuentra asociación entre atopia y AsL de forma constante en el AsL causada por compuestos de APM. No obstante, la asociación no es elevada y otros factores son probablemente igual de importantes en el desarrollo final de la enfermedad, como grado de exposición y concentración del compuesto sospechoso. La atopia se asocia con un riesgo mayor de sensibilización al cangrejo real, langostino, café verde, semilla de ricino y alérgenos de panadería. Aunque la atopia se relaciona con un riesgo más alto de desarrollar AsL en trabajadores expuestos a alérgenos de panadería [51], esto no se ha confirmado en los expuestos al salmón [52], y los datos sobre aquellos que trabajan con cangrejo real son contradictorios [23,29]. Se ha observado una asociación entre sensibilización a compuestos de APM y atopia en muchos ambientes laborales relacionados con alimentos, pero no se han establecido conexiones entre RA y atopia. A diferencia del AsL, la incidencia de NH no es mayor en personas atópicas.

La participación de la atopia no ha quedado claramente definida en la fisiopatología de las dermatosis laborales. La dermatitis atópica especialmente podría predisponer a los trabajadores a desarrollar DCI; sin embargo, no parece predisponer a la DCA. En un estudio de seguimiento prospectivo que evaluó la dermatitis en las manos de panaderos, reposteros y dependientes de panaderías, Bauer et al. encontraron que los individuos atópicos tenían un riesgo relativo 3,9 veces mayor de desarrollar dermatitis en las manos. No obstante, las concentraciones séricas de IgE total no se correlacionaban con la enfermedad [53].

Genética

La identificación de marcadores de susceptibilidad genética en el AsL ha suscitado un interés considerable. Como revisó Bernstein [54], los primeros estudios de HLA encontraron que los trabajadores con asma asociada al diisocianato tenían una frecuencia mayor de los alelos DQB1*0503 y DQB1*0201/0301 que los controles asintomáticos, mientras que DQA1*0101 y DQB1*0501 estaban reducidos en este tipo de asma. Sin embargo, estos resultados no fueron confirmados por otros estudios. Por tanto, aunque alelos específicos de HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP han demostrado conferir susceptibilidad o protección, estos hallazgos no han sido reproducibles constantemente. Aún no se han realizado estudios de asociación en todo el genoma sobre el AsL a alérgenos alimentarios.

Al igual que sucede en el AsL, no se ha identificado claramente una base genética específica en la NH. Son importantes la naturaleza del antígeno, la cantidad inhalada del antígeno y la frecuencia de la exposición, y, por último, la susceptibilidad del huésped. Un estudio de Camarena et al. examinó los polimorfismos de alelos de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) en 44 pacientes con enfermedad de los criadores de palomas, una forma de NH. Se observó un aumento de un alelo HLA-DRB1 y otro alelo HLA-DQB1 al tipificar el CPH mediante análisis de oligonucleótidos de secuencia específica por PCR. Sin embargo, no se encontró una asociación específica entre dichos alelos y el desarrollo de NH [55].

Hay muy pocos datos sobre la base genética de la DL. Holst estudió la DCI en gemelos monocigóticos y dicigóticos, y encontró un alto grado de concordancia en los monocigóticos [56].

Consumo de tabaco

No está clara la implicación del humo de cigarrillos, incluida la condición de fumador pasivo, en el desarrollo, agravamiento o patogenia del AsL. La exposición al humo de cigarrillos aumenta la permeabilidad del epitelio bronquial [57], lo que podría permitir un mayor acceso de los antígenos inhalados a células inmunocompetentes y provocar una respuesta inmunitaria. Un estudio mostró que los fumadores tenían más probabilidades que los no fumadores de presentar IgE específica contra alérgenos del trabajo, especialmente alérgenos de APM [58].

El consumo de tabaco se ha asociado con un riesgo mayor de desarrollar sensibilización a compuestos de alto peso molecular en la industria del marisco, especialmente a langostinos [59], cangrejo [23] y pescado (sardina, anchoa y salmón) [60]. También se asocia con un riesgo más alto de desarrollar AsL en trabajadores dedicados al procesamiento del cangrejo real y el salmón [29,52], y aquellos expuestos al polvo de café verde y de semillas de ricino [61].

La NH es infrecuente en fumadores, a diferencia de otras enfermedades

pulmonares, cuya prevalencia se incrementa con el consumo de tabaco. Varios estudios han observado que los fumadores están infrarrepresentados en los pacientes con NH. Se desconoce el mecanismo por el que el consumo de tabaco parece prevenir el desarrollo de NH. Podría tratarse de la alteración de la función celular inmunitaria provocada por fumar [62-64]. Sin embargo, Dangman et al. describieron que el consumo de tabaco afecta a los hallazgos clínicos y de laboratorio empleados en el diagnóstico de NH, lo que dificulta la confirmación de esta enfermedad y contribuiría al aparente efecto protector del consumo de tabaco [65]. Se necesitan más estudios para confirmar la implicación de este hábito en el desarrollo de NH. No obstante, una vez que se ha producido la NH, el consumo de tabaco no parece ser protector [66].

Respuesta bronquial

Aunque no se han realizado estudios en trabajadores del procesamiento de alimentos, no hay indicios de que una RBI aumentada sea un factor de riesgo para el desarrollo de AsL [2,51,67].

Compuestos asociados con las enfermedades laborales alérgicas de los trabajadores dedicados a los alimentos

Hay cientos de compuestos conocidos que causan AsL y rinoconjuntivitis. La mayoría de estos son sustancias químicas, farmacéuticas, polvos de madera y metales [68,69]. Además, sabemos que más de 100 compuestos presentes en la industria alimentaria o relacionada con los alimentos provocan AsL [70] y RL. En algunas industrias, como fábricas de café, procesamiento del cangrejo real y panaderías, el AsL es un problema bien conocido. En otros tipos de trabajos solo se han descrito casos individuales. Las tablas 19.1 y 19.2 contienen los compuestos presentes en la industria alimentaria que sabemos que causan AsL y RL. Es posible encontrar una lista más amplia de compuestos sensibilizadores de las vías respiratorias en varias revisiones [78,79]. Del mismo modo, Siracusa et al. han recopilado una lista exhaustiva de compuestos responsables de RL [80].

Tabla 19.1

Alérgenos alimentarios responsables del asma y la rinitis laboral.

Alérgeno	Exposición laboral
Cereales	
Trigo, centeno, cebada	Panadería, repostería
Gluten	Panadería
Maíz	Fabricación de piensos
Arroz	Molinos de arroz
Plantas, verduras, hortalizas, frutas y especias	
Espinaca	Panadería (manipulación de espinacas)
Espárragos	Recogida de espárragos
Brócoli, coliflor	Agricultor, empleados de restaurantes
Alcachofa	Almacén (envasado de alcachofas)
Pimiento	Trabajadores de invernaderos
Calabacín	Almacén (envasado de calabacines)
Zanahoria	Cocineros (manipulación y corte de zanahorias crudas)
Tomate (flor)	Agricultores de invernaderos
Frambuesa	Recubrimiento de chicles
Cítricos (limoneno)	Manipuladores de frutas [71]
Melocotón	Agricultores [72], operarios que manipulen melocotones
Anís	Industria de la carne (manipulación de especias)
Azafrán (polen)	Trabajadores del azafrán
Lúpulo	Panadería, químicos de cervecerías
Soja	Empresas de productos lácteos, panadería, preparación de alimentos de origen animal
Achicoria	Fábricas productoras de inulina a partir de raíz de achicoria, cultivadores de achicoria
Granos de café (frescos y tostados)	Tostado de granos de café verde
Judías verdes	Manipulación de judías verdes
Haba de Lima	Procesamiento de alimentos con fabricación de masas [73]
Cacao	Pastelería
Anís	Fabricación de licor de anís
Almendra	Planta procesadora de almendras
Aceite de oliva	Trabajadores en molinos de aceite
Raíz de la lengua del diablo *(maíko)*	Procesamiento de alimentos
Ajo	Fabricantes de salchichas, recogida de ajo, fábrica de especias, envasado y manipulación de ajo
Hierbas aromáticas (romero, tomillo, laurel, ajo)	Carniceros (manipulación de especias)
Pimentón, cilantro, macis	Carniceros, trabajadores de invernaderos

Semillas	
Semilla de cebolla roja *(Allium cepa)*	Operarios de fábricas de envasado de semillas
Semillas de sésamo	Molineros (molienda de residuos de pan para alimentación animal), panadería
Semillas de hinojo	Planta de fabricación de salchichas
Semillas de altramuz	Trabajador en la investigación agrícola
Harina de trigo sarraceno	Productos alimentarios saludables, fabricantes de tallarines, cocineros
Pescado y marisco Artrópodos	
Cangrejo real, cangrejo real de Alaska, cangrejo Dungeness, cangrejo real Tanner, cangrejo de roca	Procesamiento del cangrejo
Gamba, langostino, almeja	Procesamiento de gambas, procesamiento de alimentos (polvo liofilizado), pescaderos, reparto de marisco
Langosta	Cocineros, pescaderos
Moluscos	
Sepia	Pescadores de aguas profundas
Mejillón	Abridor de mejillones, cocinero
Vieira y zamburiña	Procesamiento
Abulón	Pescadores
Pulpo	Procesamiento
Pescado	
Salmón, sardina, anchoa, platija, merluza, atún, trucha	Procesamiento de pescado, pescaderos
Tés de hierbas	
Té	Fábrica de té verde, envasado de té
Canela	Procesamiento de la canela
Manzanilla	Trabajador de plantas de envasado de té
Raíz de zarzaparrilla	Trabajador en tés de hierbas
Jengibre	Trabajador en tés de hierbas [74]
Setas	
Boletus edulis (*boletus* porcino, hongo)	Fábricas de pasta
Saccharomyces cerevisiae	Mezcla de levadura de panadero
Polvo de setas	Fabricación de alimentos
Pleurotus cornucopiae	Cultivador de setas
Productos de ganadería	
Carne de cerdo (cruda)	Planta procesadora de carne
Carne de ternera (cruda)	Cocineros
Carne de cordero (cruda)	Corte de carne de cordero cruda

Cerdos	Ganadería porcina
Vacas	Ganadería vacuna
Aves (pavo, pollo)	Planta de procesamiento de alimentos, matadero de aves
Huevos	Repostería, panadería, planta de procesamiento de huevos
Faisán, codorniz, paloma	Criadores
Derivados de la leche	
α-lactoalbúmina	Fábrica de golosinas, panadería
Lactosuero	Quesería, panadería [75,76]
Caseína	Fábrica de embutidos, ordeño de ovejas, fábrica de golosinas
Cuajo	Quesería
Abejas, miel, polen	Apicultor, procesamiento de miel, productores de cereales

Fuente: Adaptado con autorización de las referencias bibliográficas 70 y 77.

Tabla 19.2

Aditivos alimentarios y contaminantes responsables del asma y la rinitis laboral.

Aditivos alimentarios	Exposición laboral
Colorantes	
Cochinilla	Carniceros (producción de salchichas)
Arroz rojo chino (derivado de *Monascus ruber*)	Plantas de fabricación de embutidos
Enzimas fúngicas (α-amilasa, celulasa, xilanasa)	Panadería
Glucoamilasa	Panadería
Pectinasa, glucanasa	Procesamiento de macedonias de frutas
Papaína, bromelaína	Ablandadores de carne
Espesantes	
Harina de algarroba	Fábricas de mermelada, fabricantes de helado
Pectina	Fabricantes de golosinas, preparación de mermeladas
Glucomanano	Producción de alimentos
Aceite de ricino	Trabajadores de fábricas y muelles
Vitaminas (tiamina)	Producción de cereales de desayuno enriquecidos
Gluten	Fabricantes de galletas
Metabisulfito sódico	Rociado de las patatas
Contaminantes de alimentos	Exposición laboral
Insectos	
Ácaros de las aves (*Ornithonyssus sylviarum*)	Trabajadores en contacto con aves
Ácaros de los graneros (*Glycyphagus destructor*)	Trabajadores de graneros
Ephestia kuehniella	Agricultores de cereales, panadería
Moscas del champiñón	Cultivadores de champiñón
Cucarachas (*Blattella* spp.)	Panadería
Gorgojo de los graneros (*Sitophilus granarius*)	Panadería
Escarabajos de la harina de arroz (*Tribolium confusum*)	Panadería
Hongos	
Aspergillus niger	Cervecerías (malta contaminada)
Chrysonilia (Neurospora) sitophila	Operador de máquinas dispensadoras de café
Aspergillus, Alternaria spp.	Panadería
Verticillium albo-atrum	Cultivo de tomates de invernadero
Parásitos	
Anisakis simplex	Trabajadores del procesamiento del pescado, fábrica de pescado congelado
Plantas	
Hoya (ascidia)	Manipuladores de ostras
Otros	
Coral blando rojo	Pescadores de langosta roja de California

Fuente: Adaptado con autorización de las referencias bibliográficas 70 y 77.

El polvo orgánico derivado de bacterias, hongos, protozoos, productos de origen animal y vegetal, y sustancias químicas simples puede provocar NH. La tabla 19.3 recoge una lista de sustancias presentes en la industria

alimentaria que conocemos que provocan NH. Muchos de estos materiales tienen un origen fúngico. El polvo de café no aparece en la lista, porque el único caso de «pulmón del trabajador del café» se recalificó posteriormente de alveolitis fibrosante criptógena asociada a artritis reumatoide [81].

Tabla 19.3

Etiología de las neumonitis por hipersensibilidad que aparecen la industria alimentaria y relacionada.

Alérgeno	Origen/exposición	Trastornos
Actinomicetos termófilos		
Saccharopolyspora rectivirgula	Heno mohoso Compost mohoso	Pulmón del granjero Pulmón del cultivador de setas
Thermoactinomyces sacchari	Caña de azúcar mohosa	Bagazosis
T. vulgaris	Compost mohoso	Pulmón del cultivador de setas
	Heno mohoso	Pulmón del granjero
T. viridis	Viñas	Pulmón del rociador de viñas
Hongos		
Aspergillus clavatus	Cebada/malta mohosas	Pulmón del trabajador de la malta
A. clavatus	Queso mohoso	Pulmón del quesero
A. flavus	Maíz mohoso	Pulmón del granjero
A. fumigatus	Compost de origen vegetal	
A. oryzae	Productor de salsa de soja	
Cladosporium	Heno mohoso	Pulmón del granjero
Mucor stolonifer	Vainas de pimiento mohosas	Enfermedad de los cortadores de pimientos
Penicillium spp.	Heno mohoso	Pulmón del granjero
P. casei, P. roqueforti	Queso	Pulmón del quesero
Botrytis cinerea	Uvas mohosas	Pulmón del productor de vino
Fusarium solani	Cebolla y patatas mohosas	Clasificación de cebollas y patatas
Insectos		
Gorgojo del cereal (*Sitophilus granarius*)	Trigo infestado	Pulmón del molinero
Ácaros del queso (*Acarus siro*)	Queso	Pulmón del quesero
Productos de origen animal		
Proteínas de pato	Plumas	Fiebre del pato
Proteínas de pollo	Productos a base de pollo	Enfermedad de los desplumadores de patos
	Crías de gallina	
Proteínas de pavo	Productos a base de pavo	Enfermedad de los manipuladores de pavo
Proteínas de ganso	Plumas	
Proteínas de pájaros	Pescadores	
Harina de pescado	Trabajadores de la harina de pescado	
Productos vegetales		
Varios		
Setas	Esporas	Enfermedad del cultivador de setas
Erwinia herbicola (*Enterobacter agglomerans*)	Cereales contaminados	Pulmón del trabajador del cereal
Plantas de té		Pulmón del cultivador de té
Conchas de ostras	Polvo de concha de ostras	
Corcho	Polvo del corcho de botellas de vino	
Langostino	Operarios de fábricas	Trabajadores del procesamiento de langostinos

Fuente: Adaptado con autorización de la referencia bibliográfica 77.

Conocemos una gran variedad de alimentos, aditivos y saborizantes, así como materiales usados en la preparación de alimentos capaces de provocar varios tipos de trastornos cutáneos laborales. La tabla 19.4 presenta los compuestos etiológicos, junto con los diagnósticos. Algunos de ellos, como marisco y ajo, provocan dermatitis con frecuencia, mientras que con otros, por ejemplo, compuestos no alimentarios como povidona yodada, casi nunca se han descrito enfermedades cutáneas laborales.

Tabla 19.4

Dermatitis en trabajadores del procesamiento y servicio de alimentos.

Industria	Exposición	Diagnóstico
Heno mohoso		
Controladores y registradores de lecherías, ordeñadores	Bronopol, Kathon CG	Dermatitis de contacto
Probadores de leche	Cromo, dicromato	Dermatitis de contacto
Analizadores de leche	Dicromato	Dermatitis de contacto alérgica
Ordeñadores de ovejas	Lana	Dermatitis de contacto
Cosechadores de apio	Hongo del apio *(Sclerotinia sclerotiorum)*	Dermatitis fototóxica
Envasadores de manzanas	Manzanas rociadas con etoxiquina	Dermatitis de contacto alérgica
Recolectores de naranjas	Pesticida Omite-CR	Dermatitis de contacto
Trabajadores de invernadero	Jengibre japonés *(Zinziber mioga rosc.)*	Dermatitis de contacto [82]
Trabajadores de tiendas de comestibles	Apio (furocumarinas)	
Recolectores de setas	Setas *shiitake*	Dermatitis de contacto
Preparación de alimentos		
Operarios de fábricas de pescado	Pescado, mostaza	Dermatitis, urticaria de contacto
Cocineros	Mostaza, colza	Dermatitis de contacto
Cocineros	Ajos/cebollas	Dermatitis de contacto
Cocineros	Pimentón, *curry*	Dermatitis de contacto
Preparación de ensaladas	Mostaza	Dermatitis de contacto alérgica
Trabajo con alimentos	Anacardos (cardol)	Dermatitis de contacto
Preparación de sándwiches	Bacalao, platija, pollo, cebolla, ajo	Dermatitis de contacto
Preparación de sándwiches	Queso parmesano	Urticaria de contacto [83]
Fabricación de pizzas	Aceitunas	Urticaria de contacto [84]
Trabajo con alimentos (conservas)	Espárragos	Dermatitis de contacto [85]
Trabajo con alimentos	Lechuga	Dermatitis de contacto
Trabajo con alimentos	Lechuga, achicoria, endibia	Dermatitis de contacto
Panaderos	Metabisulfito sódico	Dermatitis de contacto
	Persulfato	Dermatitis de contacto
	Canela	Dermatitis de contacto alérgica [86,87]
	Ácido sórbico	Dermatitis
	Galato de propilo	Dermatitis de contacto alérgica
	Galato de dodecilo	Dermatitis
	Cromo	Dermatitis de contacto
	Ácaros de la harina	Dermatitis de contacto
	Ácaros del azúcar	Dermatitis
	Goma karaya	Dermatitis
	Harina	Urticaria de contacto
Envasadores de hierbas	Albahaca	Dermatitis de contacto alérgica [88]
Carniceros/procesadores de aves		
Carniceros	Botas de caucho	Dermatitis de contacto alérgica
Carniceros	Mangos de cuchillos	Dermatitis de contacto
Carniceros	Povidona yodada	Dermatitis de contacto alérgica
Matarifes	Sangre (vacas y cerdos), tripas de cerdo	Urticaria de contacto, eccema
Carniceros	Hígado de ternero, intestino de cerdo, ternera	Urticaria
Trabajadores en contacto con aves	Varios	Dermatitis alérgica irritativa, eccema
Vacunadores de pollos	Antibióticos	Dermatitis de contacto
Venta de embutidos	Salami	Dermatitis de contacto alérgica [89]
Marisco		
Trabajadores en mercados de pescado	Gambas	Urticaria de contacto alérgica
Proveedores de comida	Gambas	Urticaria de contacto
Procesamiento de marisco	Langostinos	Dermatitis
Procesamiento de cangrejo	Cangrejos	Urticaria, dermatitis
Desconchadores de ostras	Ostras	Dermatitis

Procesamiento de mejillones	Mejillones	Dermatitis
Manipuladores de alimentos	Pescado y marisco	Dermatitis de contacto
Manipuladores de alimentos	Sepia	Dermatitis de contacto
Pescadores	Pescado	Dermatitis de contacto
Trabajadores del pescado	Pescado	Urticaria de contacto
Cocineros	Pescado	Urticaria de contacto
Proveedores de comida	Pescado	Dermatitis
Trabajadores en barcos de arrastre	Briozoos	Dermatitis de contacto
Pescadores	Botas de caucho	Dermatitis de contacto
Reparadores de redes	Redes	Dermatitis de contacto
Varios		
Producción de aperitivos de carne	Restos de penicilina	Dermatitis de contacto
Trabajadores de especias	Cúrcuma, canela, cinamaldehído	Dermatitis de contacto alérgica
Productores y trabajadores de margarina	Galato de octilo	Dermatitis de contacto
Productores de mantequilla de cacahuete	Galato de octilo	Dermatitis de contacto
Operarios de plantas procesadores	Granos de café verde	Dermatitis de contacto alérgica
Trabajadores con alimentos	Aceite de sésamo	Sensibilidad al contacto
Trabajadores con alimentos	Alcachofas	Eccema
Reposteros	Cardamomo	Dermatitis de contacto alérgica
Fabricantes de galletas	Galletas de menta y chocolate	Eccema
Apicultores	Propóleo	Dermatitis
Apicultores	Cera de abejas (resina de álamo)	Dermatitis
Trepadores de cocoteros	Cocoteros/cocos	Dermatitis
Manipuladores de frutas (cítricos)	Limoneno	Dermatitis de contacto alérgica [71]
Camareros	Piel de cítricos, geraniol, citral	Dermatitis de contacto alérgica

Fuente: Adaptado con autorización de la referencia bibliográfica 77.

Asma en trabajadores del marisco

La industria del marisco es un ejemplo de sector de la industria alimentaria que ha seguido creciendo para satisfacer las demandas mundiales y, en consecuencia, ha sufrido mayores exposiciones y enfermedades correspondientes. En 2005, la producción mundial de pescado, crustáceos y moluscos llegó a 140,5 millones de toneladas. De estas, 95 millones fueron capturados mediante la pesca y 45,5 millones se obtuvieron de la acuicultura [90]. Estas cifras hacen que el marisco sea uno de los productos más vendidos en el mercado mundial, y el número de pescadores y trabajadores de piscifactorías ha crecido continuamente como resultado. Este incremento en la producción y el consumo de marisco ha llevado aparejado más reacciones alérgicas en el entorno laboral [91].

De Besche [92] publicó el primer caso de alergia laboral por marisco en un artículo de 1937 que describía un pescador con asma, angioedema y conjuntivitis. Desde entonces, las plantas procesadoras de marisco se han sofisticado tecnológicamente con distintas técnicas de procesamiento. El procesamiento de cangrejo, pescado, mejillones y langostinos causa la exposición a una proteína en aerosol a la que los trabajadores pueden sensibilizarse por inhalación [93,94]. La tabla 19.5 recoge las fuentes de exposición a alérgenos en la industria del marisco [95]. Un estudio indicó que las concentraciones más altas del ácaro del polvo *Dermatophagoides pteronyssinus* podrían suponer un riesgo para los trabajadores que pasan períodos de tiempo considerables en barcos de pesca [96]. Es posible que también estén implicados otros compuestos distintos del marisco. Estos son contaminantes varios, como parásitos, toxinas marinas y bacterianas, aditivos químicos y especias. La prevalencia descrita de AsL debida exclusivamente al

marisco oscila entre el 4 y el 36% [94].

Tabla 19.5

Técnicas de procesamiento frecuentes empleadas en el marisco y fuentes de exposición potencial de alto riesgo a productos derivados del marisco.

Grupo de marisco	Técnicas de procesamiento	Técnicas de conservación	Fuentes de exposición laboral a productos de marisco
Crustáceos			
Cangrejos, langostas, cangrejos de río	Cocinado (hervido o al vapor), extracción de colas de langosta, troceado, sacrificio y limpieza de branquias de cangrejos, recogida manual de la carne, corte, molienda, picado, cepillado y lavado, enfriado	Ultracongelación, pasteurización, esterilización, congelación líquida	Inhalación de aerosoles húmedos derivados de la extracción de colas de langosta, troceado, sacrificio y limpieza de branquias, cepillado y lavado, rociado, corte, molienda, picado de cangrejos, extracción de carne de langostinos, cadenas de limpieza y procesamiento/tanques con agua a presión
Langostinos	Descabezado, pelado, eliminación de venas, extracción de la carne (chorros de agua o aire comprimido)	Ultracongelación, secado	Contacto dérmico por manipulación de langostinos sin protección; inmersión de las manos en agua con material intestinal extruido
Moluscos			
Ostras, mejillones, almejas, vieiras, abulones	Lavado, desconche de ostras, depuración, picado, troceado y corte de marisco	Ultracongelación, congelación, esterilización, ahumado, cocinado	Inhalación de aerosoles húmedos por el desconche y lavado de ostras Contacto dérmico por manipulación de moluscos sin protección
Peces de escamas			
Varias especies	Descabezado, evisceración, eliminación de la piel, picado, fileteado, recorte, cocinado (hervido o al vapor), aplicación de especias/empanados, fritura, molienda, envasado	Ultracongelación, secado, ahumado, esterilización, congelación líquida	Inhalación de aerosoles húmedos por descabezado, evisceración y hervido de pescados Inhalación de aerosoles secos por envasado de harina de pescado Contacto dérmico por manipulación sin protección

Fuente: Modificado con autorización de la referencia bibliográfica 95.

El procesamiento del cangrejo se asocia con la prevalencia más alta de AsL y alergias laborales de la industria del marisco. Además, el AsL se asocia también con mayor frecuencia a marisco (4-36%) que a pescado con espinas (2-8%) [95]. En EE. UU., una investigación del National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSHA) de 1982 concluyó que, durante la estación de procesamiento del marisco en Alaska, la incidencia mensual de casos nuevos de asma era 80 veces superior a la comunicada para la población general, ajustando según la edad [97]. Cartier et al. y Gautrin et al. describieron una elevada prevalencia de AsL y alergias laborales al cangrejo real en trabajadores de su procesamiento de Quebec [29] y Newfoundland-

Labrador [23]. Ciertamente, aunque los síntomas respiratorios asociados al trabajo alcanzaban a casi un tercio de todos los trabajadores, el AsL, confirmada mediante análisis del flujo espiratorio máximo (FEM) y RBI [29] o basada en la anamnesis y evidencia de sensibilización específica al cangrejo [23], solo se aseguró en cerca del 16% de todos los trabajadores. La sensibilización al cangrejo, confirmada por pruebas intraepidérmicas positivas o IgE específica, osciló entre el 18,4 [23] y el 31,6% [29]. El cepillado y la limpieza del cangrejo cocido es un proceso que genera concentraciones especialmente altas de alérgenos en el aire [23]. El procesamiento de la gamba también se asocia con una prevalencia elevada de sensibilización (± 20%) [23,98], pero los casos confirmados de AsL no son frecuentes.

Rinitis en panaderos

La rinitis del panadero es una causa frecuente de RL y a menudo antecede al desarrollo de asma. Fue descrita por primera vez en el siglo xviii por Bernardo Ramazzini, quien, en su tratado *De Morbis Artificum Diatriba*, describió síntomas respiratorios en panaderos causados por la exposición al polvo de harina. Sin embargo, anterior a este, hay descripciones anecdóticas de esclavos romanos que utilizaban paños faciales para protegerse la nariz frente a la inhalación de harina. Las fuentes de alérgenos se encuentran en la harina y pueden consistir en proteínas de cereales como cebada, trigo, centeno, además de ácaros del cereal, escarabajos de la harina, *Aspergillus fumigatus* y enzimas microbianas (α-amilasa, glucoamilasa y celulasa). Un estudio prospectivo de gran tamaño con aprendices de panadero encontró que el incremento en la sensibilización y síntomas asociados al trabajo ante los alérgenos, como polvo del panadero, trigo, maíz, centeno, avena y cebada, aumentan con la duración de la exposición laboral. La incidencia de rinitis era del 6,5% tras 1 año y del 10,8% a los 2 años. Este estudio mostró, además, que las pruebas intraepidérmicas a alérgenos laborales eran positivas en el 4,6% después de 1 año y en el 8,2% a los 2 años [99].

Pulmón del cultivador de setas

En 2010-2011, 110 cultivadores en EE. UU. produjeron 383 millones de kilos de setas con un valor de 952 millones de dólares [100]. La NH en cultivadores de setas se describió por primera vez en 1959 [101], y el término «pulmón del cultivador de setas» (PCS) fue acuñado en 1967 [102]. Tras un brote de siete casos de PCS entre abril de 1982 y abril de 1985, se realizó una encuesta de morbilidad respiratoria transversal en la granja de setas donde tuvo lugar el brote [103]. Aparte de los afectados por este, el 20% de los trabajadores más expuestos referían síntomas ocasionales compatibles con PCS. Los análisis serológicos demostraron que casi todos los trabajadores, de distintas áreas de trabajo de la granja, tenían IgG específica contra esas setas, señal de que habían estado expuestos a antígenos potencialmente causantes de la

enfermedad. Sin embargo, no se apreciaron cambios radiográficos. En Japón, un estudio de cultivadores de setas describió que el 71% de los 69 trabajadores previamente sanos desarrollaron tos crónica en los 3 primeros meses de trabajo, y al menos 2 de esos pacientes tenían NH [104].

El PCS está causado por varios antígenos asociados al cultivo de los hongos, particularmente microorganismos y esporas de las setas. La exposición concreta depende del lugar que ocupa la persona en la instalación, las condiciones de recogida y las especies de setas implicadas. La mayoría de las setas se cultiva en compost. Durante la fermentación de este producto se generan temperaturas de hasta 60 °C, y los organismos termófilos prosperan. Mientras tanto, un medio de cultivo se inocula con esporas de hongos; una vez iniciado el crecimiento, este material se transfiere a cereales. La combinación, denominada semilla, se mezcla con compost fermentado antes de sembrar los lechos de setas. Durante el proceso de mezcla se liberan altas concentraciones de actinomicetos termófilos. Los organismos termófilos son el origen clásico del PCS, incluidos *Thermomonospora* spp., *Streptomyces* spp., *Thermoactinomyces vulgaris* y *Saccharopolyspora rectivirgula* (antes conocido como *Micropolyspora faeni, Micropolyspora rectivirgula,* y/o *Faenia rectivirgula*) [105].

Por sí mismas, las esporas de las setas también pueden causar NH en individuos sensibles, y esto resulta especialmente cierto en las setas más exóticas, como la de ostra [106] y *shiitake* [107], que liberan esporas continuamente y se han popularizado en los últimos años. Las setas más comerciales (*Agaricus* spp.) se recogen antes de la esporulación; sin embargo, los trabajadores pueden exponerse a altas concentraciones de esporas si la recogida tiene lugar después de esta fase. También se han descrito AsL y dermatitis en cultivadores de setas [108,109].

Dermatitis en panaderos

La dermatitis laboral en los manipuladores de alimentos puede manifestarse por dermatitis de contacto irritativa, dermatitis de contacto alérgica o urticaria de contacto alérgica. Además de AsL y RL, los panaderos están en riesgo de desarrollar dermatitis laboral [100]. La dermatitis laboral del panadero es un buen ejemplo de las distintas formas de trastornos cutáneos laborales asociados a un trabajo. Estas formas de dermatitis se relacionan con la exposición a masas, harina, aditivos (tabla 19.6) y saborizantes. La mayoría de las reacciones son irritativas (no inmunitarias) en vez de inmunitarias (dermatitis y urticaria de contacto alérgica), y resultan de la exposición continuada a la masa húmeda y pegajosa, compuestos endulzantes o saborizantes. Las respuestas irritativas se diferencian de las reacciones inmunitarias (urticaria y dermatitis de contacto alérgica) mediante pruebas de parche con los presuntos compuestos. La propia harina es capaz de provocar urticaria de contacto alérgica y los contaminantes de la harina (p. ej., ácaros) inducen dermatosis laborales en trabajadores sensibilizados.

Tabla 19.6

Aditivos de panadería que pueden causar trastornos cutáneos.

Irritantes	Alérgenos
Emulsionantes	Peróxido de benzoílo
Ácido acético	Bromato de potasio
Ácido láctico	Aceite de canela
Acetato/sulfato de calcio	Limoneno, aceite de levadura
Yoduro/bromato de potasio	Bálsamo del Perú
Bicarbonato potásico	*p*-amino-azobenceno
Blanqueadores	Eugenol
Ácido ascórbico	Vainilla
	Ácido sórbico
	Goma karaya
	Persulfato de amonio
	Metabisulfito sódico

Fuente: Reproducido con autorización de la referencia bibliográfica 77.

Relación entre vías de sensibilización: inhalación laboral frente a ingesta extralaboral

La relación entre sensibilización por inhalación y síntomas siguientes a la inhalación o ingesta del mismo antígeno o uno relacionado resulta fascinante. La exposición a los alérgenos alimentarios se produce típicamente solo mediante la ingesta. Las personas sensibilizadas a los alérgenos alimentarios clásicos mediante inhalación nos ofrecen la oportunidad de comparar elementos de las dos vías de exposición. La mayoría de los alérgenos alimentarios laborales no han demostrado provocar síntomas cuando los ingieren trabajadores sensibilizados por inhalación. En algunos individuos, ciertos alérgenos provocan síntomas tras inhalación e ingestión: un trabajador de una fábrica de especias que desarrolló asma con la inhalación de polvo de ajo observó la aparición inmediata de sibilancias al ingerir alimentos con ajo [111]. Una provocación con ajo en aerosol produjo una reducción inmediata del 35% en el volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1). La provocación alimentaria oral con 1.600 mg de ajo (en cápsulas) indujo temor, enrojecimiento y náuseas a los 10 min. En las 2 h siguientes apareció diarrea, aumento de la frecuencia cardíaca y una reducción del 21% en el FEV_1. A diferencia de la respuesta inmediata a la provocación por inhalación y la ingesta natural de alimentos con ajo, los síntomas más pronunciados se observaron 2 h después de la provocación de laboratorio, lo que indica que la inhalación de vapores de ajo o su absorción por la mucosa oral era necesaria para producir una respuesta inmediata. También se ha demostrado que el trigo sarraceno [112], la proteasa de la piña [113], el cangrejo real [29] y la miel/polen [114,115] provocan reacciones alérgicas en personas sensibles tras su inhalación e ingesta.

Algunas personas sensibilizadas por inhalación a un compuesto laboral refieren síntomas con la ingesta de antígenos relacionados. Un criador de aves desarrolló AsL tras la exposición a estos animales, al mismo tiempo que una sensibilidad digestiva extra a huevos de gallina ingeridos. La sensibilización primaria se debió a antígenos séricos de aves, que tenían reactividad cruzada con proteínas de la clara del huevo ingeridas [116]. Butcher et al. [117] describieron un individuo que desarrolló y perdió su sensibilidad al vapor de diisocianato de tolueno y rábanos ingeridos, que contienen isotiocianatos.

Diagnóstico

Anamnesis y exploración física

Las personas con sospecha de AsL suelen sufrir de forma esporádica disnea, rigidez torácica, tos y sibilancias. Típicamente, los síntomas empeoran en el trabajo y mejoran los fines de semana y en vacaciones. Sin embargo, la relación con la exposición laboral puede quedar enmascarada por exposiciones intermitentes, o por el empeoramiento de los síntomas por la tarde fuera del trabajo o por ausencia de mejora en períodos cortos, como fines de semana. Los cuestionarios deben incluir no solo la información sobre el trabajo actual, sino también la referente a los anteriores. En la anamnesis hay que identificar si los síntomas comenzaron poco después de un cambio de trabajo o puesto, si se han introducido materiales o procesos nuevos en el trabajo y si otros trabajadores tienen síntomas similares. Por lo general, hay un período de latencia entre la primera exposición y el desarrollo de síntomas. La duración de esta latencia abarca de semanas a más de 30 años [118]. La aparición de rinitis, conjuntivitis o exantemas cutáneos en el trabajo en una persona con asma es, sin duda, indicativa de AsL, aunque no basta para confirmar el diagnóstico [119]. Al igual que en todas las enfermedades laborales, es necesario un alto grado de sospecha para establecer el diagnóstico. Sin embargo, una anamnesis altamente indicativa de AsL no es suficiente para confirmarlo. Incluso con expertos, el valor predictivo de un cuestionario positivo es del 67%; el experto es mejor a la hora de descartar el diagnóstico, con un valor predictivo negativo del 83% [120]. La exploración física es inespecífica y no confirma el diagnóstico de asma («no es asma todo lo que pita»), pero puede ser útil para descartar otros trastornos.

La RL se manifiesta por congestión nasal, picor, estornudos y rinorrea con la exposición al ambiente del trabajo. Al igual que otras formas de enfermedad laboral, los síntomas mejoran característicamente al apartarse del trabajo. Como en el AsL, los antecedentes de exposición en el trabajo son extremadamente importantes. También resulta igual de importante el uso de medicamentos, ya que los síntomas pueden estar empañados por el consumo de determinados fármacos. Síntomas que inicialmente se perciben como relacionados con el entorno laboral en ocasiones se mantienen o empeoran tras alejarse del ambiente causal con el sobreuso de algunos medicamentos. Por ejemplo, una rinitis medicamentosa puede desarrollarse como consecuencia de descongestionantes tópicos crónicos usados como tratamiento de la RL. Los hallazgos de la exploración física en la RL son inespecíficos y similares a los presentes en las rinitis de causa no laboral.

La presentación clínica de la NH se clasifica habitualmente en aguda, subaguda o crónica. En la aguda, los síntomas seudogripales, como fiebre, escalofríos y tos, a menudo inducen su confusión con infecciones respiratorias bacterianas o víricas. Los síntomas suelen comenzar 4-12 h

después del trabajo. La forma subaguda puede tener una evolución más prolongada, con disnea, pérdida de peso y cansancio. En la enfermedad crónica, la exposición al antígeno no se interrumpe y en ocasiones la persona pasa a desarrollar una enfermedad pulmonar restrictiva que quizás sea irreversible. En la forma aguda de NH, la exploración física revela crepitantes finos bilaterales. En ocasiones se detectan *roncus* o sibilancias, aunque el asma casi nunca forma parte de este síndrome. Al igual que en el AsL, la anamnesis es importante y hay que correlacionar temporalmente la enfermedad con la exposición.

La exploración física también es primordial en la evaluación de los pacientes con enfermedades cutáneas laborales. El aspecto ayuda a determinar si la dermatitis es endógena (constitucional), de contacto, o una combinación de ambas. Es posible que también haya infecciones bacterianas, lo que dificulta el diagnóstico morfológico. La distribución apunta en ocasiones a una causa probable. Cerca del 90% de las DL afectan a las manos, por lo general al dorso y la superficie anterior de la muñeca [121]. Si se sospecha enfermedad laboral, es necesario establecer una conexión entre la localización de la dermatitis y la fuente de exposición. Las prácticas del trabajo reales o simuladas pueden ayudar a este respecto.

En el diagnóstico diferencial hay que tener en cuenta la dermatitis de contacto causada por exposición no laboral y la dermatitis endógena. Con frecuencia, la DL es multifactorial, con implicación causal de irritantes, alérgenos, factores endógenos e infecciones bacterianas secundarias. A la hora de obtener la anamnesis del trabajador, es importante preguntar por otros trabajos aparte del principal, así como por aficiones, porque pueden existir exposiciones en estos lugares. También hay que inquirir acerca de tratamientos previos instaurados por el propio trabajador o su médico, ya que algunos de estos pueden ser la causa real del problema o agravar el trastorno cutáneo presente.

Pruebas de laboratorio

Asma/rinitis

En la evaluación de pacientes con sospecha de AsL hay que confirmar objetivamente el diagnóstico de asma mediante la demostración de obstrucción reversible de las vías respiratorias o RBI aumentada, puesta de manifiesto por provocaciones inhalatorias con metacolina o histamina. Confirmar el diagnóstico de asma, sin embargo, no asegura el diagnóstico de AsL. Hay que corroborar la relación entre exposición laboral y asma por otros medios, como determinación de FEM y RBI en el trabajo y fuera de este, o mediante provocaciones por inhalación específicas. Sin embargo, la ausencia de RBI aumentada en una persona que ha estado fuera del trabajo durante cierto tiempo (por lo general semanas, aunque a veces basta con unos días) no descarta el diagnóstico de AsL. La vuelta al trabajo o una provocación específica pueden entonces asociarse con aumento de la RBI [122,123].

También una RBI normal en un trabajador sintomático que sigue trabajando hace improbable el diagnóstico [2,51,124].

Las pruebas intraepidérmicas con antígenos ambientales frecuentes, como pólenes, moho y polvo, se usan para identificar a las personas atópicas. Además, las pruebas cutáneas con alérgenos laborales específicos pueden ayudar a establecer el diagnóstico de AsL o vigilar las poblaciones; las pruebas cutáneas positivas no son por sí mismas diagnósticas de enfermedad, sino que indican tan solo exposición y sensibilización. La ausencia de reactivos estandarizados para estas pruebas ha dificultado su realización con fiabilidad predictiva. Además, en la mayoría de los compuestos de BPM, los resultados de las pruebas cutáneas apenas tienen utilidad. Al igual que sucede en todas las pruebas cutáneas, hay que ser cuidadoso, especialmente con alérgenos muy potentes, como bromelaína y látex, que pueden inducir reacciones sistémicas [125].

Las concentraciones de IgE específica se miden con varios métodos (RAST, ImmunoCap o ELISA). Como las pruebas cutáneas, pueden utilizarse para evaluar personas y poblaciones. Aunque menos sensibles que las pruebas cutáneas, estos métodos *in vitro* de detección de anticuerpos IgE son más cómodos para estudiar poblaciones de la industria. El suero puede recogerse durante las operaciones habituales de mantenimiento de la planta, de modo que el empleado no tiene que salir de la línea de producción para someterse a las pruebas y no es necesaria la presencia de un médico. También es posible usar estas pruebas en estudios retrospectivos, siempre y cuando se hayan almacenado los sueros.

Por último, los resultados de las pruebas cutáneas y determinaciones de IgE específicas tienen que correlacionarse con los síntomas clínicos. Por ejemplo, en trabajadores del procesamiento del cangrejo, el valor predictivo positivo de una prueba cutánea positiva y cifra de IgE específica medida por RAST fueron del 76 y el 89%, respectivamente [126]. Estos valores varían según el alérgeno causal: la sensibilidad de los compuestos de APM suele ser mayor, con menor especificidad [127]. Por tanto, los resultados negativos en pruebas cutáneas o IgE específica no descartan el diagnóstico de asma/rinitis, mientras que los positivos no lo confirman.

Se ha propuesto el análisis del esputo en el diagnóstico de AsL como evaluación no invasiva de inflamación respiratoria. Lemière et al. han demostrado un aumento de eosinófilos y proteína catiónica eosinófila en el esputo de personas mientras estaban trabajando, comparado con los períodos apartados del puesto [128]. La comparación del esputo inducido en compuestos de APM y BPM en trabajadores expuestos reveló que los porcentajes de eosinófilos eran más altos en los asmáticos no laborales y aquellos con asma provocada por compuestos de APM que en personas normales y pacientes con AsL debida a sustancias de BPM [129]. Aún no se ha determinado la utilidad clínica de estos análisis.

Al igual que en el AsL, al establecer el diagnóstico de RL, hay que medir la IgE específica del alérgeno si es posible. La presencia de esta IgE respalda el

diagnóstico de RL con una anamnesis indicativa.

Neumonitis por hipersensibilidad

En la NH se produce leucocitosis en la sangre periférica, con o sin eosinofilia [130]. Las radiografías de tórax (RxT) suelen ser compatibles con un proceso intersticial difuso o de ocupación alveolar; en ocasiones, los hallazgos apuntan a edema de pulmón en la fase aguda. Si los episodios son infrecuentes, la placa puede ser normal. Se observa consolidación de los espacios aéreos, patrones reticulonodulares y fibrosis intersticial descrita con un patrón de panal de abejas en la enfermedad aguda, subaguda y crónica, respectivamente. La TC de alta resolución es más sensible que la RxT y la TC clásica para evaluar las anomalías del parénquima, y en ocasiones muestra alteraciones cuando la RxT es normal. La figura 19.1 presenta un ejemplo de las alteraciones radiográficas observadas en la NH. A diferencia del patrón obstructivo reversible característico de los pacientes con asma, las personas con NH tienen típicamente un patrón restrictivo. Sin embargo, la espirometría, igual que la RxT, puede ser normal en el intervalo entre los ataques o antes de desarrollar enfermedad crónica. Cuando se aprecian alteraciones, consisten típicamente en defectos restrictivos con reducción de los volúmenes pulmonares y de la capacidad de difusión. En ocasiones aparece desaturación de oxígeno, especialmente con el ejercicio. Por último, también se observa con frecuencia un patrón mixto obstructivo/restrictivo.

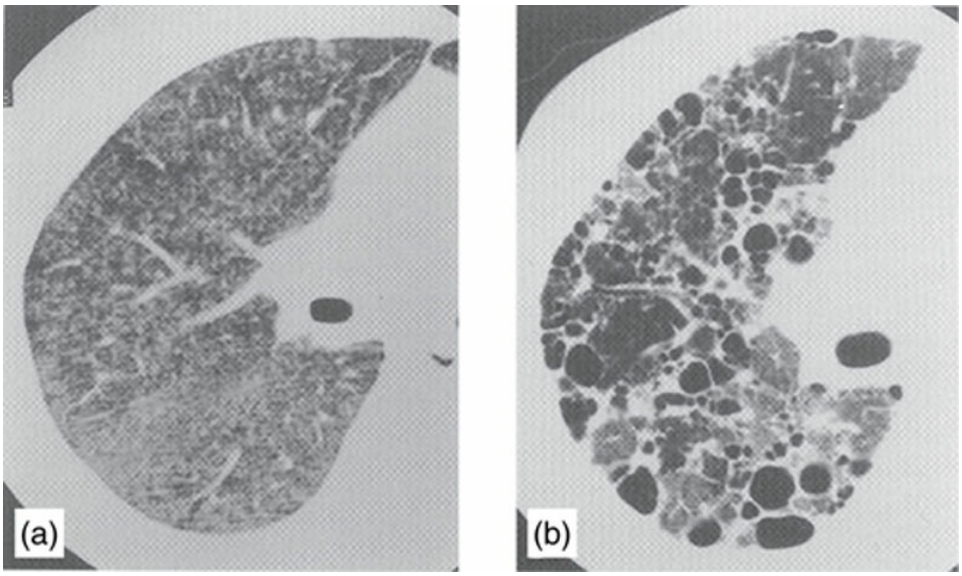


FIGURA 19.1 TC de alta resolución en una mujer de 39 años con NH que presentó inicialmente (a) nódulos centrolobulillares extensamente distribuidos y condensaciones en vidrio esmerilado parcheadas en la TC de alta resolución. El estudio de seguimiento a los 6 años (b) mostró progresión de las alteraciones parenquimatosas, con quistes en panal de abeja, bronquiectasias por tracción y bullas. Reproducido de la referencia bibliográfica 131, con autorización de Elsevier.

Los anticuerpos precipitantes (o IgG específica) contra el antígeno causal

resultan útiles para establecer el diagnóstico, pero hay que destacar que los estudios demuestran que entre el 3 y el 50% de las personas asintomáticas también pueden tener precipitinas. Además, se producen falsos negativos por problemas con la concentración del suero, uso de extractos comerciales no estandarizados o porque la prueba se realizó con el antígeno incorrecto. Aparecen elevaciones de inmunoglobulinas, especialmente IgG. También pueden estar aumentadas las inmunoglobulinas M (IgM) y A (IgA), pero la IgE no suele estarlo. Los incrementos en la velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva son secundarios al proceso inflamatorio activo. Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata no son útiles en el diagnóstico de NH [132].

El lavado broncoalveolar (LBA) muestra distintas imágenes de células. Es característico observar neutrofilia en las 48 h posteriores a una provocación con el antígeno, seguida de linfocitosis. La linfocitosis puede ser por linfocitos T $CD4^+$ o $CD8^+$. El cociente CD4/CD8 dependerá del momento específico en la evolución de la enfermedad en que se realice el LBA. Los cocientes CD4/CD8 en el LBA han sido variables en los distintos estudios y según los alérgenos causales específicos de NH [132-134]. Aparte del tipo de alérgeno, la dosis del mismo y el estadio de la enfermedad también podrían afectar al cociente.

Si la anamnesis y los hallazgos de laboratorio no son suficientes para establecer el diagnóstico, es posible que se necesite una biopsia pulmonar. Esta se realiza mediante biopsia transbronquial o toracoscópica/abierta, según la localización y posibilidad de obtener tejido pulmonar afectado. También permite descartar causas infecciosas y otros trastornos [135].

Dermatitis de contacto alérgica

En la DCA, la prueba de parche, creada por Jadassohn en 1895, representa el único análisis práctico para el diagnóstico [136]. Una prueba de parche habitual comercializada en EE. UU. es el conjunto de parches T.R.U.E. Sin embargo, en los alérgenos alimentarios, no suele haber parches prefabricados. En estos casos hay que preparar una bandeja personalizada. Si se hace, es esencial preparar los compuestos con las concentraciones correctas para no provocar un efecto irritante [137-139].

La cámara de Finn es un ejemplo de aparato usado para realizar pruebas de parche con distintos compuestos que el clínico selecciona y prepara. Se trata de un método muy usado para las pruebas de parche en el que se rellenan múltiples pocillos de aluminio de 8 mm con el material de la prueba y se aplican en la mitad superior de la espalda por medio de un adhesivo. El área donde se coloca la cámara debería estar libre de exantemas y sin una gran cantidad de vello. El parche se fija a la piel con esparadrapo. Hay que decir al paciente que no se duche durante el período que lleve puesto el parche. Tras 48-72 h, el parche se retira y se examina la piel subyacente. El área debe observarse más de una vez, incluso a las 72 h, 96 h y 1 semana. El uso de solo una lectura reduce la fiabilidad y puede dificultar la distinción entre respuestas irritativas y alérgicas. La interpretación de la prueba de parche

debe realizarse por parte de personas experimentadas. Al igual que en todas las pruebas, hay falsos positivos y falsos negativos. Los falsos positivos pueden aparecer por el uso de sustancias irritantes o por reacciones de presión sobre el lugar de aplicación. Las causas de los falsos negativos son concentración del material, vehículos incorrectos o momentos de lectura erróneos [140].

Seguimiento de la función pulmonar

Las pruebas de la función pulmonar (PFP) se usan para ayudar a establecer el diagnóstico de enfermedad pulmonar laboral, así como para seguir la progresión de la enfermedad. En la confirmación del AsL, el FEM ha demostrado ser muy útil, con una sensibilidad del 81-100% y una especificidad del 74-89%, comparado con provocaciones específicas [141-143]. Se pide a los trabajadores que midan su FEM, y se incorpora al análisis la mejor de tres medidas reproducibles (± 20 l/min), idealmente cada 2 h desde que se levantan hasta que se acuestan o al menos 4 veces al día y cuando estén sintomáticos. Los medidores de flujo máximo tienen las ventajas de ser baratos, portátiles y fácilmente accesibles. Sin embargo, las determinaciones del FEM dependen del esfuerzo realizado, y se ha demostrado que el cumplimiento es escaso, especialmente si los trabajadores buscan una indemnización [144,145]. Aunque el FEM es menos fiable para valorar los cambios en el calibre de las vías respiratorias, las determinaciones del FEV_1 mediante dispositivos portátiles no han demostrado ser más fiables [146]. Cuando se realicen mediciones del FEM, es importante mantener los fármacos en el mínimo posible, empleando únicamente agonistas β-2 de acción corta a demanda y, si es necesario, sin variar la dosis de corticoides inhalados o teofilina [147]. El seguimiento del FEV_1 antes y después de los turnos de trabajo no ha demostrado ser lo suficientemente sensible ni específico [148,149]. Por último, la determinación de la RBI junto con el seguimiento del FEM puede resultar útil en algunos casos, ya que la RBI aumenta en ocasiones al volver al trabajo, y mejorando (o se reduce) cuando se mide fuera de este. La figura 19.2 ilustra el seguimiento del FEM y la PC20 de histamina (es decir, la concentración de histamina en la provocación que induce un descenso del 20% en el FEV_1) en un trabajador dedicado al procesamiento del cangrejo real con AsL [29]. En caso de discrepancias entre las determinaciones del FEM y la RBI, las provocaciones específicas por inhalación, en el laboratorio o el trabajo, podrían permitir un diagnóstico más fiable. Aunque el seguimiento del FEM (y la RBI) tiene el potencial de confirmar el diagnóstico de AsL, no permite la identificación de los alérgenos causales.

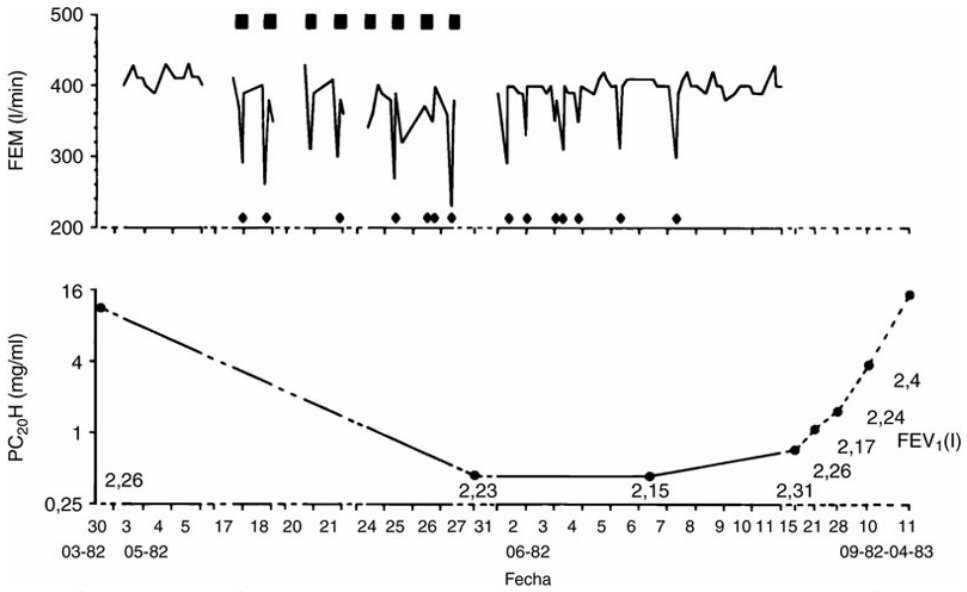


FIGURA 19.2 Seguimiento de la respuesta bronquial a la histamina y flujo espiratorio máximo (FEM) en un trabajador del procesamiento del cangrejo. El gráfico superior ilustra la variación en el FEM antes y después de la vuelta al trabajo del operario. Los cuadrados representan los días en el trabajo. Al volver a su puesto, hay una gran variación en el FEM asociada con síntomas que requieren dos inhalaciones de salbutamol a demanda (rombos negros). El FEM siguió fluctuando tras la ausencia del trabajo durante unos días. El gráfico inferior muestra el cambio en la PC20 (concentración de histamina en la provocación que induce un descenso del 20% en el FEV_1), que se redujo significativamente al volver a trabajar, mientras que el FEV_1 basal no había variado significativamente cuando se atendió al individuo en la consulta. El retorno a los valores basales fue progresivo y tardó casi 1 año. Adaptado de la referencia bibliográfica 29, con autorización del *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.

Provocación específica por inhalación

Clásicamente, las provocaciones con alérgenos alimentarios se realizan mediante ingesta. En el asma, para simular la exposición industrial hay que realizar provocaciones por inhalación. Están indicadas si el estudio previo con el seguimiento del FEM (y la RBI) no fue concluyente o resultó imposible realizarlo, por ejemplo, la persona no pudo volver al trabajo, o si el compuesto causal no ha sido identificado. Estas pruebas se llevan a cabo en el laboratorio o, en ocasiones, en el trabajo, aunque estas últimas no están tan bien controladas. Son seguras si las realiza personal formado bajo la supervisión estrecha de un médico experto y tienen la ventaja de ofrecer rápidamente el diagnóstico. Este tipo de pruebas de provocación solo deben llevarse a cabo en entornos controlados que cuenten con los recursos necesarios para hacer frente a urgencias médicas.

Las provocaciones específicas por inhalación realizadas en el laboratorio son consideradas por muchos como la prueba de referencia para el diagnóstico de AsL y la identificación del antígeno etiológico [2,51,150]. No obstante, las reacciones falsas positivas (especialmente en el asma inestable) y falsas negativas (debidas a la pérdida de respuesta bronquial específica, uso

de antígenos incorrectos o toma de medicación antes de la provocación) siguen siendo posibles. Aunque estas pruebas no están bien estandarizadas, sí se han desarrollado directrices que hay que seguir [150,151]. Los individuos deben estar con una medicación mínima, suspendiendo los fármacos de acuerdo con las recomendaciones habituales, y la estabilidad del asma tiene que valorarse en un día control. El FEV_1 es el índice más fiable para evaluar la respuesta bronquial; el FEM es menos fiable, especialmente durante la respuesta asmática tardía [152,153], y debe seguirse durante al menos 7-8 h después del fin de la exposición. En ciertos casos, la provocación en el trabajo con un seguimiento similar del FEV_1 también puede confirmar el diagnóstico de AsL, especialmente si el compuesto causal es desconocido.

Los patrones de respuesta respiratoria observados en personas con AsL secundaria a la exposición a antígenos alimentarios no son diferentes de los de personas con enfermedad pulmonar alérgica debida a la exposición a antígenos ambientales habituales o a otros antígenos laborales [154]. Los tipos de respuestas asmáticas más frecuentes tras la exposición a compuestos de APM son inmediata (65%), tardía y doble (22%) [154]. La figura 19.3 presenta estas respuestas en trabajadores sensibilizados del procesamiento del cangrejo real. En la respuesta inmediata, el descenso del FEV_1 se produce minutos después de la exposición, alcanza el máximo en 20-30 min y se resuelve en 1-2 h. En las reacciones tardías, el declive del FEV_1 comienza 3-4 h después de la exposición y es máximo entre 6 y 10 h. Las respuestas dobles son una combinación de las inmediatas y tardías. En algunos casos se ha descrito un patrón de asma nocturna de repetición, con reducciones del calibre de las vías respiratorias que se producen aproximadamente a la misma hora en noches sucesivas tras una única exposición [155,156]; este último probablemente se debe a un aumento de la RBI. También se han comunicado patrones atípicos, pero son menos frecuentes con los compuestos de APM.

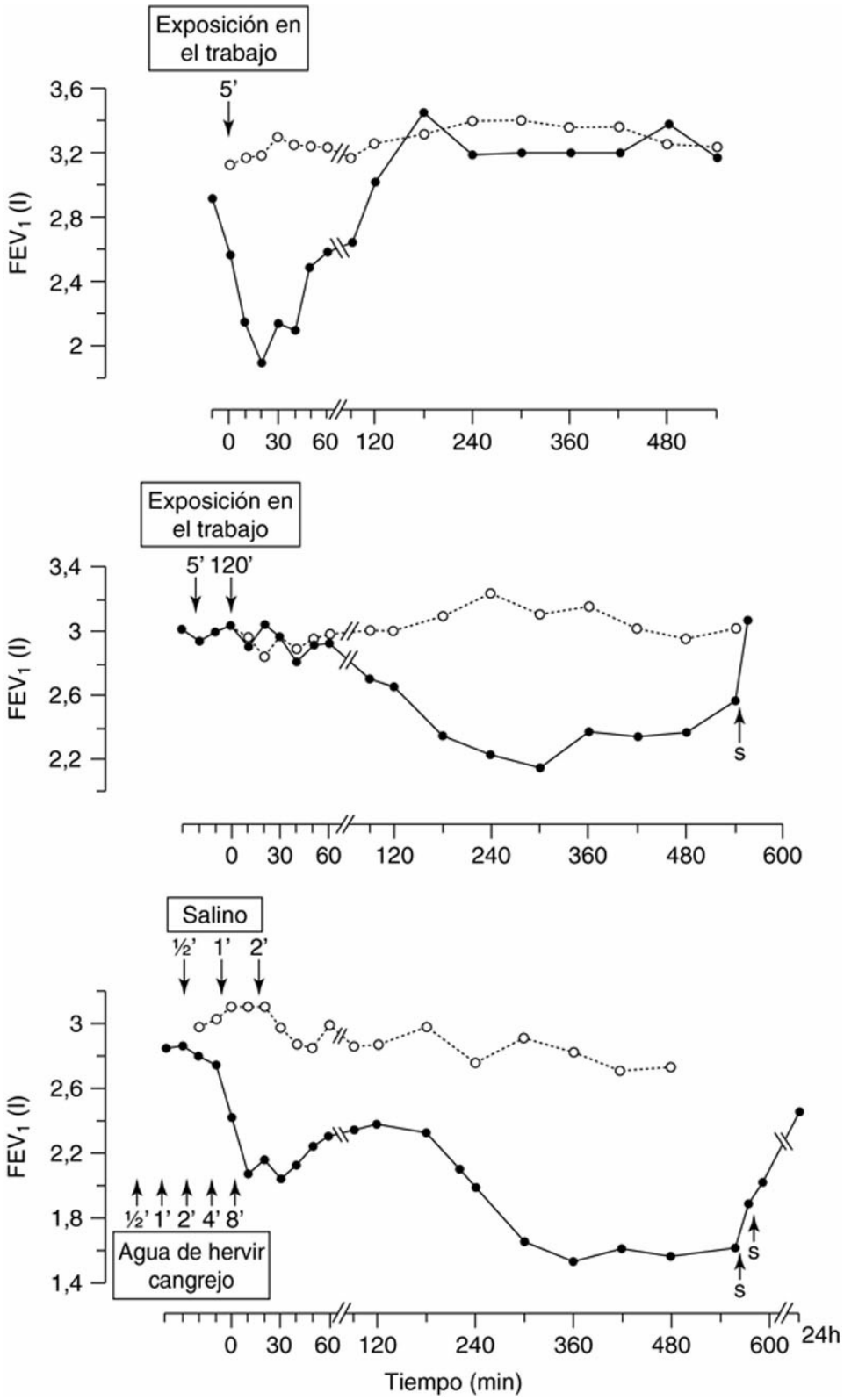


FIGURA 19.3 Provocaciones específicas por inhalación en trabajadores del procesamiento del cangrejo. El gráfico superior muestra la variación del FEV_1 en un trabajador que presentó un tipo inmediato de reacción asmática tras 5 min de exposición en su puesto de trabajo. El gráfico del medio ilustra una reacción asmática tardía que se produjo unas 2 h después de 125 min de exposición en el trabajo con recuperación completa al final del día después del salbutamol (S). El gráfico inferior presenta una respuesta asmática doble tras la inhalación de agua de hervir cangrejo en el laboratorio. Adaptado de la referencia bibliográfica 29, con autorización del *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.

La provocación nasal es necesaria para asegurar el diagnóstico de RL, pero no se usa de forma generalizada. Además, es laboriosa y no está estandarizada. Aunque existen muchos métodos de evaluación objetiva de la respuesta fisiológica nasal a la provocación, la mayoría son engorrosos y nada prácticos. La rinometría acústica emplea una chispa piezoeléctrica para generar una imagen tridimensional de las fosas nasales, y permite la medición del volumen nasal y el área transversal. Esta medición puede realizarse rápida y repetidamente en las provocaciones nasales [157,158].

Las provocaciones específicas por inhalación tienen una utilidad limitada en la mayoría de los pacientes con NH, con la posible excepción de algunos con enfermedad aguda. Cuando se llevan a cabo, se determinan las PFP basales, y a continuación se procede a la exposición de forma progresiva en un entorno cerrado, usando extractos nebulizados de los antígenos sospechosos o bien exponiendo a la persona al compuesto sospechoso del mismo modo que en el trabajo. La ausencia de extractos estandarizados es un factor de complicación adicional a la hora de nebulizar una cantidad estándar de extracto para las pruebas de provocación. Los síntomas y las PFP del individuo se siguen de forma seriada, buscando los cambios clínicos (fiebre) y espirométricos descritos en la enfermedad aguda, que son más fáciles de caracterizar que los correspondientes a la enfermedad crónica [159]. El seguimiento del hemograma es útil para valorar la resolución de la leucocitosis y la eosinofilia [159]. Además de una provocación controlada en cámara, otra posibilidad en las personas con enfermedad aguda es una provocación mediante reexposición al puesto de trabajo sospechoso.

Pronóstico

Aunque el AsL se consideraba una enfermedad autolimitada, la mayoría de los estudios han demostrado que no es así. Más bien, la mayor parte de los trabajadores sigue teniendo síntomas o presenta anomalías de la función pulmonar después de dejar ese trabajo [160,161]. No se han realizado estudios rigurosos en trabajadores de la industria alimentaria, salvo estudios de seguimiento de personas con AsL empleadas en el procesamiento del cangrejo real, pero probablemente sean similares a otras industrias. En trabajadores del cangrejo real que dejaron esa ocupación, la mejora del FEV_1 se estabiliza después de 1 año, mientras que la mejoría de la RBI parece hacerlo a los 2 años. Del mismo modo, se produce una reducción concomitante en los anticuerpos IgE específicos, que no parece estabilizarse. Los factores más relevantes responsables de la duración de los síntomas tras el abandono del trabajo son aparentemente la duración de la exposición tras el comienzo de los síntomas, la duración total de la exposición y el grado de alteración del FEV_1, así como el grado de hiperreactividad bronquial en el momento del diagnóstico [162,163].

En otras causas de AsL se observan patrones similares de mejoría [160,161]. Las personas que continúan trabajando están, por tanto, en riesgo de desarrollar enfermedad irreversible, lo que subraya la importancia de la retirada precoz de la exposición. Incluso la reducción de la exposición podría exponer a los trabajadores a un empeoramiento del asma [164]. Aunque la RBI suele mejorar al abandonar el trabajo, la mayoría de los trabajadores seguirán presentando respuesta bronquial específica persistente si vuelven a exponerse al compuesto responsable de su AsL, tras varios años fuera del trabajo [165].

Las consecuencias socioeconómicas del AsL no son en absoluto desdeñables [166-168] y varían según los países, de acuerdo con los sistemas de indemnización y readaptación laboral. Esto destaca la importancia de llegar a un diagnóstico correcto.

En Quebec, donde los trabajadores dejan de estar expuestos al antígeno responsable una vez que se establece el diagnóstico, cerca de la tercera parte de ellos encuentran un trabajo adecuado en la misma empresa, mientras que otro tercio realiza un trabajo distinto con otro empleador. Solo el 8% de los individuos seguían en paro después de 2 años de seguimiento. La calidad de vida de las personas con AsL en la misma provincia es ligera pero significativamente menos satisfactoria que la de las personas con asma común y gravedad equiparable [169,170]. En otros países, la situación es menos favorable, con cifras de desempleo entre el 25 y el 69% [168,171]. En muchos casos, los trabajadores tienen que permanecer en el mismo ambiente, lo que puede asociarse con empeoramiento del asma. Moscato et al. mostraron que las personas con AsL que permanecían en sus trabajos necesitaban más medicación que aquellos que dejaban de estar expuestos

[172]. Aunque se han dedicado muchos esfuerzos a identificar los indicadores pronósticos del AsL, el pronóstico de la RL no ha sido tan estudiado. No obstante, los trabajadores con RL tienen menor calidad de vida [173].

El pronóstico clínico de las personas con NH depende principalmente de la cuantía de las lesiones en el momento del diagnóstico y de la capacidad del individuo de evitar el contacto con el compuesto etiológico, aunque es posible que esto no afecte a las PFP y RxT [174,175]. Cuando la NH se diagnostica pronto y se evita la exposición continuada al antígeno, el pronóstico suele ser bueno, y la situación clínica, radiográfica y pulmonar retorna al nivel basal. La mayor parte de la recuperación debería tener lugar en unos meses. Si el paciente continúa mostrando alteraciones 6 meses después de alejarse de la exposición, probablemente serán permanentes. Con las demoras en el diagnóstico y tratamiento, las personas pueden pasar a la forma crónica de la enfermedad, que en ocasiones provoca alteraciones irreversibles. Es posible que los pacientes desarrollen síntomas de asma o enfisema. Al igual que en el diagnóstico, tampoco hay marcadores pronósticos patognomónicos en la NH. También se ha descrito el declive continuo de la función pulmonar a pesar de la retirada del compuesto desencadenante en la fase aguda. En concreto, se observó un descenso continuado en la capacidad de difusión pulmonar de CO (DLCO) y capacidad pulmonar total (CPT) a lo largo de varios años. Si la persona progresa a la fase de fibrosis crónica, es posible que lo siguiente sea insuficiencia respiratoria y muerte o insuficiencia cardíaca derecha.

La mayoría de las personas con dermatitis de contacto tienen un pronóstico excelente, siempre y cuando se elimine la exposición al alérgeno. Si el empleado no cambia de trabajo, la dermatitis puede convertirse en crónica. También se produce dermatitis crónica en algunas personas a pesar de la eliminación aparente del alérgeno. Este trastorno resulta especialmente problemático en el entorno industrial, y podría reflejar exposiciones complejas o enfermedad mixta, dermatitis endógena o irritativa.

Prevención y tratamiento

El mejor «tratamiento» de la enfermedad alérgica laboral es la prevención [176]. La reducción del grado de exposición es la única forma de disminuir significativamente la incidencia de síntomas respiratorios en los trabajadores, aunque, aun así, algunos se sensibilizarán con niveles muy bajos. Esto puede lograrse, por ejemplo, aislando el proceso responsable, mejorando la ventilación y los dispositivos de protección personal y modificando el proceso para encapsular los compuestos. Aunque se han establecido cifras límites umbral para prevenir la exposición a concentraciones irritantes de varios compuestos, no se conocen los valores límite umbral de la mayoría de ellos que prevendrían la sensibilización [49,177]. Sin embargo, una vez que una persona ha desarrollado indicios clínicos de AsL, las respuestas asmáticas se producirán con niveles de exposición mínimos, por lo general inferiores a los que es capaz de mantener cualquier planta industrial. El tratamiento específico del AsL, aparte de la retirada del compuesto desencadenante, es el mismo que el del asma no laboral.

Se ha propuesto la detección sistemática previa al trabajo y reconocimientos médicos periódicos, junto con educación a los trabajadores sobre el riesgo de enfermedad y los medios destinados a reducir la exposición, como formas de prevenir el desarrollo de enfermedades respiratorias alérgicas. Hay dudas sobre las pruebas apropiadas. Las pruebas intraepidérmicas con alérgenos específicos podrían ser útiles en el seguimiento, aunque una respuesta positiva no se correlaciona necesariamente con enfermedad ni, como sucede en la atopia, predice adecuadamente quién desarrollará AsL [51,178]. Además, los derechos humanos y las leyes que protegen a los trabajadores frente a la discriminación no permitirían usar la detección sistemática previa con el fin de descartar a personas para un puesto. Sin embargo, la realización de pruebas intraepidérmicas con alérgenos específicos durante el trabajo en industrias de alto riesgo puede ser útil y permitir la recolocación de aquellos sensibilizados en ambientes de baja exposición, reduciendo así el riesgo de desarrollar enfermedades clínicas [179,180].

Una vez diagnosticada AsL, el trabajador debería evitar permanentemente más exposición al compuesto causal con el fin de prevenir el deterioro progresivo y mejorar el pronóstico [179]. Aunque la RL y/o conjuntivitis pueden preceder al AsL [30], hay poca información sobre el grado de riesgo de desarrollar AsL en trabajadores con RL, y solo un estudio ha explorado el pronóstico de trabajadores con RL. Ciertamente, Karjalainen et al. mostraron que estos trabajadores tienen un cociente de riesgo de desarrollar AsL de 3,7-5,4, según el grado de certeza del diagnóstico de RL [181]. Por tanto, en las personas con RL, la eliminación de la exposición mejorará los síntomas, pero un tratamiento sencillo con antagonistas H1 o corticoides inhalados puede ser suficiente para controlar los síntomas y permitir que el trabajador siga en su

ocupación, preferiblemente en un ambiente con mucha menos exposición. Cualquier caso nuevo de AsL debería considerarse una señal de alarma en ese trabajo, de modo que se realicen estudios adecuados en los demás trabajadores para detectar otros casos de AsL [150].

Al igual que en el AsL, los trabajadores con NH deben alejarse del compuesto causal. Además, es importante investigar también a los trabajadores no afectados, porque podrían desarrollar síntomas o enfermedad con el tiempo. Por ejemplo, cuando se descubrió NH causada por la inhalación de polvo de conchas de moluscos en operarios de una fábrica, se procedió a la evaluación del estado de salud de los demás empleados. Esta reveló un declive funcional en personas inicialmente no afectadas, a pesar de los esfuerzos dedicados a mejorar el ambiente laboral [182].

En los casos más graves de NH, pueden ser necesarios los corticoides sistémicos. Si se usa esta estrategia, hay que realizar un seguimiento exhaustivo de radiografías, PFP y síntomas clínicos. Una vez que mejoren clínicamente, debe procederse a la suspensión gradual lenta de los corticoides, ya que hacerlo rápidamente puede causar recaídas. Aunque los corticoides mejoran los síntomas agudos, hay dudas sobre si los pacientes tratados con estos fármacos tienen un riesgo mayor de recaídas [183].

Al igual que en la enfermedad respiratoria, el tratamiento farmacológico de las dermatosis laborales solo logra beneficios temporales, a no ser que la persona deje de exponerse. En particular, los trabajadores con menos del 10% de la piel afectada se tratan con corticoides tópicos, y aquellos con afectación más extensa pueden recibir corticoides orales. Estos fármacos deben suspenderse gradualmente y no de forma brusca, ya que su interrupción prematura puede causar rebrote de los síntomas cutáneos. Si la evitación es imposible, pueden usarse medidas protectoras que reduzcan el contacto con la piel, como prendas y guantes apropiados. No hay que asumir automáticamente que esos dispositivos son impermeables a todos los materiales. Los trabajadores han logrado mejores resultados en su DL cuando reciben instrucciones prácticas sobre las medidas necesarias para mejorar la dermatitis. No obstante, si estas medidas no mejoran o resuelven el trastorno cutáneo, hay que retirar al trabajador de la exposición.

Conclusiones

La exposición a la gran variedad de compuestos derivados y asociados a alimentos presentes en el trabajo se asocia con el desarrollo de AsL, NH, rinitis/conjuntivitis y dermatitis en personas sensibilizadas. El número de sustancias causales seguirá aumentando, sin duda, a medida que se introduzcan nuevos compuestos en los trabajos y el conocimiento médico sobre estos trastornos continúe creciendo. Sabemos muy poco sobre incidencia y prevalencia, importancia de los factores del huésped, tratamiento o pronóstico de las enfermedades laborales resultantes de la exposición a estos antígenos en la industria alimentaria.

Los ejemplos descritos en este capítulo son tan solo unos pocos del gran conjunto de reacciones de hipersensibilidad alimentaria laborales. Se están describiendo nuevos compuestos causantes de estas reacciones. Con la globalización del mercado mundial y el incremento continuo de las personas empleadas en la industria alimentaria, es esencial que los clínicos se mantengan al tanto de las nuevas reacciones a la hora de diagnosticar reacciones laborales inusuales o novedosas. Por ejemplo, un área de especial interés son las cosechas modificadas genéticamente (MG), que puedan contener proteínas nuevas a las que nunca habíamos estado expuestos. Aunque la mayoría de los trabajos sobre análisis de la seguridad alimentaria están dirigidos a la ingesta de alimentos por parte de los consumidores, especialmente los desarrollados mediante biotecnología, es posible que esas proteínas nuevas también puedan causar reacciones alérgicas relacionadas con el trabajo en los empleados de la industria alimentaria. Aunque es improbable que esto suceda debido a los bajos niveles de expresión de esos alimentos que contienen las nuevas proteínas, hay que tener en cuenta esa posibilidad cuando se producen reacciones laborales en industrias dedicadas al cultivo o procesamiento de alimentos desarrollados mediante biotecnología o que utilicen ingredientes alterados del mismo modo [184].

Bibliografía

1. US Bureau of Labor Statistics. Available at www.bls.gov. (Last accessed June 9, 2013).
2. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest*. 2008;134(3 Suppl):1S–41S.
3. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest*. 1985;88(3):376–384.
4. Tarlo SM, Broder I. Irritant-induced occupational asthma. *Chest*. 1989;96(2):297–300.
5. Moscato G, Vandenplas O, Van Wijk RG, et al. EAACI position paper on occupational rhinitis. *Respir Res*. 2009;10:16.
6. Pepys J. Hypersensitivity diseases of the lungs due to fungi and organic dusts. *Monogr Allergy*. 1969;4:1–147.
7. Patel AM, Ryu JH, Reed CE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5):661–670.
8. Nicholson PJ, Llewellyn D, English JS. Evidence-based guidelines for the prevention, identification and management of occupational contact dermatitis and urticaria. *Contact Dermat*. 2010;63(4):177–186.
9. Seaton A. Surveillance of work related and occupational respiratory disease: SWORD. *Thorax*. 1991;46:548.
10. Gannon PF, Burge PS. The SHIELD scheme in the West Midlands Region, United Kingdom. Midland Thoracic Society Research Group. *Br J Ind Med*. 1993;50(9):791–796.
11. Provencher S, Labreche FP, De Guire L. Physician based surveillance system for occupational respiratory diseases: the experience of PROPULSE, Quebec, Canada. *Occup Environ Med*. 1997;54(4):272–276.
12. Matte TD, Hoffman RE, Rosenman KD, Stanbury M. Surveillance of occupational asthma under the SENSOR model. *Chest*. 1990;98:173S–178S.
13. Global initiative for asthma. *Global strategy of asthma management and prevention*. Updated 2011. Available at www.ginasthma.org. (Last accessed December 31, 2011).
14. Schiller JS, Lucas JW, Ward BW, Peregoy JA. Summary Health Statistics for U.S. Adults: National Health Interview Survey, 2010. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat*. 2012;10(252):1–207.
15. Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):787–797.
16. Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to

occupational factors? *Am J Med*. 1999;107(6):507–580.
17. Bakerly ND, Moore VC, Vellore AD, Jaakkola MS, Robertson AS, Burge PS. Fifteen-year trends in occupational asthma: data from the Shield surveillance scheme. *Occup Med (Lond)*. 2008;58(3):169–174.
18. Folletti I, Forcina A, Marabini A, Bussetti A, Siracusa A. Have the prevalence and incidence of occupational asthma and rhinitis because of laboratory animals declined in the last 25 years? *Allergy*. 2008;63(7):834–841.
19. Vandenplas O, Lantin AC, D'Alpaos V, et al. Time trends in occupational asthma in Belgium. *Respir Med*. 2011;105(9):1364–1372.
20. Paris C, Ngatchou-Wandji J, Luc A, et al. Work-related asthma in France: recent trends for the period 2001-2009. *Occup Environ Med*. 2012;69(6):391–397.
21. Jones RN, Hughes JM, Lehrer SB, et al. Lung function consequences of exposure and hypersensitivity in workers who process green coffee beans. *Am Rev Respir Dis*. 1982;125(2):199–202.
22. Kaye M, Freedman SO. Allergy to raw coffee—an occupational disease. *Can Med Assoc J*. 1961;84:199–202.
23. Gautrin D, Cartier A, Howse D, et al. Occupational asthma & allergy in snow crab processing in Newfoundland and Labrador. *Occup Environ Med*. 2010;67(1):17–23.
24. Herxheimer H. The skin sensitivity to flour of baker's apprentices. A final report of a long term investigation. *Acta Allergol*. 1973;28(1):42–49.
25. Musk AW, Venables KM, Crook B, et al. Respiratory symptoms, lung function, and sensitisation to flour in a British bakery. *Br J Indust Med*. 1989;46:636–642.
26. Smith TA, Lumley KP. Work-related asthma in a population exposed to grain, flour and other ingredient dusts. *Occup Med*. 1996;46(1):37–40.
27. Talini D, Benvenuti A, Carrara M, Vaghetti E, Martin LB, Paggiaro PL. Diagnosis of flour-induced occupational asthma in a cross-sectional study. *Respir Med*. 2002;96(4):236–243.
28. Slavin RG, Update on occupational rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(6):437–443.
29. Cartier A, Malo JL, Forest F, et al. Occupational asthma in snow crab-processing workers. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;74(3 Pt. 1):261–269.
30. Malo JL, Lemière C, Desjardins A, Cartier A. Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma. *Eur Respir J*. 1997;10(7):1513–1515.
31. Vandenplas O, Delwiche JP, Evrard G, et al. Prevalence of occupational asthma due to latex among hospital personnel. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(1):54–60.
32. Saary MJ, Kanani A, Alghadeer H, Holness DL, Tarlo SM. Changes in rates of natural rubber latex sensitivity among dental school students

and staff members after changes in latex gloves. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(1):131–135.
33. Liebers V, Hoernstein M, Baur X. Humoral immune response to the insect allergen Chi t I in aquarists and fish-food factory workers. *Allergy*. 1993;48:236–239.
34. Gross N. Allergy to laboratory animals: epidemiologic, clinical, and physiologic aspects, and a trial of cromolyn in its management. *J Allergy Clin Immunol*. 1980;66:158–165.
35. Grant IW, Blyth W, Wardrop VE, Gordon RM, Pearson JC, Mair A. Prevalence of farmer's lung in Scotland: a pilot survey. *Br Med J*. 1972;1(799):530–534.
36. Tao BG, Shen YE, Chen GX, et al. An epidemiological study on farmer's lung among hay grinders in Dafeng County. *Biomed Environ Sci*. 1988;1(1):13–18.
37. Marx JJ, Guernsey J, Emanuel DA, Merchant JA, Morgan DP, Kryda M. Cohort studies of immunologic lung disease among Wisconsin dairy farmers. *Am J Ind Med*. 1990;18(3):263–268.
38. Fenclova Z, Pelclova D, Urban P, Navratil T, Klusackova P, Lebedova J. Occupational hypersensitivity pneumonitis reported to the Czech National Registry of Occupational Diseases in the period 1992-2005. *Ind Health*. 2009;47(4):443–448.
39. Peltonen L, Wickstrom G, Vaahtoranta M. Occupational dermatoses in the food industry. *Derm Beruf Umwelt*. 1985;33(5):166–169.
40. Veien NK, Hattel T, Justesen O, Norholm A. Causes of eczema in the food industry. *Derm Beruf Umwelt*. 1983;31(3):84–86.
41. Dickel H, Kuss O, Schmidt A, Kretz J, Diepgen TL. Importance of irritant contact dermatitis in occupational skin disease. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(4):283–289.
42. Hjorth N, Roed-Petersen J. Occupational protein contact dermatitis in food handlers. *Contact Dermat*. 1976;2(1):28–42.
43. Cronin E. Dermatitis of the hands in caterers. *Contact Dermat*. 1987;17(5):265–269.
44. Smith TA. Occupational skin conditions in the food industry. *Occup Med (Lond)*. 2000;50(8):597–598.
45. Cherry N, Meyer JD, Adisesh A, et al. Surveillance of occupational skin disease: EPIDERM and OPRA. *Br J Dermatol*. 2000;142(6):1128–1134.
46. Williams JD, Lee AY, Matheson MC, Frowen KE, Noonan AM, Nixon RL. Occupational contact urticaria: Australian data. *Br J Dermatol*. 2008;159(1):125–131.
47. McDonald JC, Beck MH, Chen Y, Cherry NM. Incidence by occupation and industry of work-related skin diseases in the United Kingdom, 1996-2001. *Occup Med (Lond)*. 2006;56(6):398–405.
48. Cullinan P, Lowson D, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Work related symptoms, sensitisation, and estimated exposure in workers not

previously exposed to flour. *Occup Environ Med*. 1994;51(9):579–583.
49. Baur X, Chen Z, Liebers V. Exposure-response relationships of occupational inhalative allergens. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(5):537–544.
50. Houba R, Heederik D, Doekes G. Wheat sensitization and work-related symptoms in the baking industry are preventable. An epidemiologic study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt. 1):1499–1503.
51. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med*. 2005;62(5):290–299.
52. Douglas JDM, McSharry C, Blaikie L, Morrow T, Miles S, Franklin D. Occupational asthma caused by automated salmon processing. *Lancet*. 1995;346(8977):737–740.
53. Bauer A, Bartsch R, Hersmann C, et al. Occupational hand dermatitis in food industry apprentices: results of a 3-year follow-up cohort study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2001;74(6):437–442.
54. Bernstein DI. Genetics of occupational asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(2):86–89.
55. Camarena A, Juarez A, Mejia M, et al. Major histocompatibility complex and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in pigeon breeder's disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1528–1533.
56. Holst R, Moller H. One hundred twin pairs patch tested with primary irritants. *Br J Dermatol*. 1975;93(2):145–149.
57. Hulbert WC, Walker DC, Jackson A, Hogg JC. Airway permeability to horseradish peroxidase in guinea pigs: the repair phase after injury by cigarette smoke. *Am Rev Respir Dis*. 1981;123(3):320–326.
58. Adisesh A, Gruszka L, Robinson E, Evans G. Smoking status and immunoglobulin E seropositivity to workplace allergens. *Occup Med (Lond)*. 2011;61(1):62–64.
59. McSharry C, Anderson K, McKay IC, et al. The IgE and IgG antibody responses to aerosols of Nephrops norvegicus (prawn) antigens: the association with clinical hypersensitivity and with cigarette smoking. *Clin Exp Immunol*. 1994;97(3):499–504.
60. Jeebhay MF, Robins TG, Miller ME, et al. Occupational allergy and asthma among salt water fish processing workers. *Am J Ind Med*. 2008;51(12):899–910.
61. Zetterström O, Osterman K, Machado L, Johansson S. Another smoking hazard: raised serum IgE concentration and increased risk of occupational allergy. *BMJ*. 1981;283:1215–1217.
62. Holt P. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax*. 1987;42:241–249.
63. Murin S, Bilello KS, Matthay R. Other smoking-affected pulmonary diseases. *Clin Chest Med*. 2000;21(1):121–137.
64. Hagiwara E, Takahashi KI, Okubo T, et al. Cigarette smoking depletes cells spontaneously secreting Th(1) cytokines in the human airway.

Cytokine. 2001;14(2):121–126.
65. Dangman KH, Storey E, Schenck P, Hodgson MJ. Effects of cigarette smoking on diagnostic tests for work-related hypersensitivity pneumonitis: data from an outbreak of lung disease in metalworkers. *Am J Ind Med*. 2004;45(5):455–467.
66. Arima K, Ando M, Ito K, et al. Effect of cigarette smoking on prevalence of summer-type hypersensitivity pneumonitis caused by Trichosporon cutaneum. *Arch Environ Health*. 1992;47(4):274–278.
67. Renstrom A, Malmberg P, Larsson K, Larsson PH, Sundblad BM. Allergic sensitization is associated with increased bronchial responsiveness: a prospective study of allergy to laboratory animals. *Eur Respir J*. 1995;8(9):1514–1519.
68. Chan-Yeung M, Lam S, Occupational asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133:686–703.
69. O'Neil CE, Salvaggio JE. The pathogenesis of occupational asthma. In: Kay AB, ed. *The Allergic Basis of Asthma. Balliere's Clinical Immunology and Allergy*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co; 1988:143–175.
70. Cartier A. The role of inhalant food allergens in occupational asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010;10(5):349–356.
71. Guarneri F, Barbuzza O, Vaccaro M, Galtieri G. Allergic contact dermatitis and asthma caused by limonene in a labourer handling citrus fruits. *Contact Dermat*. 2008;58(5):315–316.
72. Quirce S, Bernstein DI, Malo JL. High-molecular-weight protein agents. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the Workplace and Related Conditions*. New York: Taylor & Francis Group; 2006:463–479.
73. Tonini S, Perfetti L, Pignatti P, Pala G, Moscato G. Occupational asthma induced by exposure to lima bean (Phaseolus lunatus). *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(1):66–67.
74. Malo JL, L'Archeveque J. Asthma in reaction to two occupational agents in the same workplace. *Thorax*. 2011;66(11):1008.
75. Cartier A, Lemière C, Malo JL. Occupational asthma (OA) to lactoserum in a baker. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:s29.
76. Jensen A, Dahl S, Sherson D, Sommer B. Respiratory complaints and high sensitization rate at a rennet-producing plant. *Am J Ind Med*. 2006;49(10):858–861.
77. Sikora M, Cartier A, Aresery M, Wild L, Lehrer SB. Occupational reactions to food allergens. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, eds. *Food Allergy. Adverse Reactions to Foods and Food Additives*. 4th edn Malden, MA: Blackwell Publishing; 2008:223–250.
78. van Kampen V, Merget R, Baur X. Occupational airway sensitizers: an overview on the respective literature. *Am J Ind Med*. 2000;38(2):164–218.
79. Malo JL, Chan-Yeung M. Appendix. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the Workplace and Related*

Conditions. New York: Taylor & Francis Group; 2006:825–866.
80. Siracusa A, Desrosiers M, Marabini A. Epidemiology of occupational rhinitis: prevalence, aetiology and determinants. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(11):1519–1534.
81. van den Bosch JM, van Toorn DW, Wagenaar SS. Coffee worker's lung: reconsideration of a case report. *Thorax*. 1983;38(9):720.
82. Minamoto K, Harada K, Wei QJ, Wei CN, Omori S, Ueda A. Occupational allergic contact dermatitis from mioga (Zingiber mioga rosc.) in greenhouse cultivators. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007;20(2 Suppl. 2):31–34.
83. Williams JD, Moyle M, Nixon RL. Occupational contact urticaria from Parmesan cheese. *Contact Dermat*. 2007;56(2):113–114.
84. Williams J, Roberts H, Tate B. Contact urticaria to olives. *Contact Dermat*. 2007;56(1):52–53.
85. Yanagi T, Shimizu H, Shimizu T. Occupational contact dermatitis caused by asparagus. *Contact Dermat*. 2010;63(1):54.
86. Ackermann L, Aalto-Korte K, Jolanki R, Alanko K. Occupational allergic contact dermatitis from cinnamon including one case from airborne exposure. *Contact Dermat*. 2009;60(2):69–96.
87. Guarneri F. Occupational allergy to cinnamal in a baker. *Contact Dermat*. 2010;63(5):294.
88. Kiec-Swierczynska M, Krecisz B, Chomiczewska D, Swierczynska-Machura D, Palczynski C. Occupational allergic contact dermatitis caused by basil (Ocimum basilicum). *Contact Dermat*. 2010;63(6):365–367.
89. Wantke F, Simon-Nobbe B, Poll V, Gotz M, Jarisch R, Hemmer W. Contact dermatitis caused by salami skin. *Contact Dermat*. 2011;64(2):111–114.
90. Fisheries FAO, Aquaculture, Department. *The State of World Fisheries and Aquaculture*. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2010.
91. Lehrer SB. Seafood allergy. Introduction. *Clin Rev Allergy*. 1993;11(2):155–157.
92. De Besche A. On asthma bronchiale in man provoked by cat, dog and different other animals. *Acta Med Scand*. 1937;92(1–3):237–255.
93. Malo JL, Cartier A. Occupational reactions in the seafood industry. *Clin Rev Allergy*. 1993;11(2):223–240.
94. Jeebhay MF, Cartier A. Seafood workers and respiratory disease: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(2):104–113.
95. Jeebhay MF, Robins TG, Lehrer SB, Lopata AL. Occupational seafood allergy: a review. *Occup Environ Med*. 2001;58(9):553–562.
96. Macan J, Kanceljak-Macan B, Mustac M, Milkovic-Kraus S. Analysis of dust samples from urban and rural occupational environments in Croatia. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2005;56(4):327–332.
97. Centers for Disease Control [CDC] Asthma-like illness among crab-

processing workers-Alaska. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1982;31(8):95–96.
98. Bang B, Aasmoe L, Aamodt BH, et al. Exposure and airway effects of seafood industry workers in northern Norway. *J Occup Environ Med*. 2005;47(5):482–492.
99. Walusiak J, Hanke W, Gorski P, Palczynski C. Respiratory allergy in apprentice bakers: do occupational allergies follow the allergic march? *Allergy*. 2004;59(4):442–450.
100. U.S. Department of Agriculture (2011) *Mushroom Industry Report (94003)*. Available at http://usda.mannlib.cornell.edu/MannUsda/viewDocumentInfo.do?documentID=1395. (Last accessed June 9, 2013).
101. Bringhurst LS, Byrne RN, Gershon-Cohen J. Respiratory disease of mushroom workers; farmer's lung. *J Am Med Assoc*. 1959;171:15–18.
102. Sakula A. Mushroom-worker's lung. *Br Med J*. 1967;3(5567):708–710.
103. Sanderson W, Kullman G, Sastre J, et al. Outbreak of hypersensitivity pneumonitis among mushroom farm workers. *Am J Ind Med*. 1992;22(6):859–872.
104. Tanaka H, Saikai T, Sugawara H, et al. Workplace-related chronic cough on a mushroom farm. *Chest*. 2002;122(3):1080–1085.
105. Lacey J. Allergy in mushroom workers. *Lancet*. 1974;1(7853):366.
106. Lee MW. Hypersensitivity pneumonitis induced by oyster mushroom spores. *J Asthma Allergy Clin Immunol*. 1998;18(1):84–89.
107. Ampere A, Delhaes L, Soots J, Bart F, Wallaert B. Hypersensitivity pneumonitis induced by Shiitake mushroom spores. *Med Mycol*. 2012;50(6):654–657.
108. Michils A, De Vuyst P, Nolard N, Servais G, Duchateau J, Yernault JC. Occupational asthma to spores of Pleurotus cornucopiae. *Eur Respir J*. 1991;4:1143–1147.
109. Tarvainen K, Salonen JP, Kanerva L, Estlander T, Keskinen H, Rantanen T. Allergy and toxicodermia from shiitake mushrooms. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(1):64–66.
110. Tacke J, Schmidt A, Fartasch M, Diepgen TL. Occupational contact dermatitis in bakers, confectioners and cooks. *A population-based study. Contact Dermat*. 1995;33(2):112–117.
111. Lybarger JA, Gallagher JS, Pulver DW, Litwin A, Brooks S, Bernstein IL. Occupational asthma induced by inhalation and ingestion of garlic. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;69(5):448–454.
112. Nakamura S, Yamaguchi M, Oishi M, Hayama T. Studies on the buckwheat allergose report 1: on the cases with the buckwheat allergose. *Allerg Immunol (Leipz)*. 1974;20-21(4):449–456.
113. Baur X, Fruhmann G. Allergic reactions including asthma, to the pineapple protease bromelain following occupational exposure. *Clin Allergy*. 1979;9:443–450.
114. Bousquet J, Campos J, Michel FB. Food intolerance to honey. *Allergy*.

1984;39(1):73–75.
115. Bousquet J, Dhivert H, Clauzel AM, Hewitt B, Michel FB. Occupational allergy to sunflower pollen. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;75(1 Pt. 1):70–74.
116. Hoffman DR, Guenther DM. Occupational allergy to avian proteins presenting as allergy to ingestion of egg yolk. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;81:484–488.
117. Butcher BT, O'Neil CE, Reed MA, Salvaggio JE, Weill H. Development and loss of toluene diisocyanate reactivity: immunologic, pharmacologic, and provocative challenge studies. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;70:231–235.
118. Malo JL, Ghezzo H, D'Aquino C, L'Archeveque J, Cartier A, Chan-Yeung M. Natural history of occupational asthma: relevance of type of agent and other factors in the rate of development of symptoms in affected subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90:937–944.
119. Vandenplas O, Ghezzo H, Munoz X, et al. What are the questionnaire items most useful in identifying subjects with occupational asthma? *Eur Respir J*. 2005;26(6):1056–1063.
120. Malo JL, Ghezzo H, L'Archeveque J, Lagier F, Perrin B, Cartier A. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(3):528–532.
121. Emmett EA. Occupational skin disease. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;72(6):649–656.
122. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax*. 1984;39:912–918.
123. Vandenplas O, Delwiche JP, Jamart J, Vandeweyer R. Increase in non-specific bronchial hyperresponsiveness as an early marker of bronchial response to occupational agents during specific inhalation challenges. *Thorax*. 1996;51(5):472–478.
124. Baur X, Huber H, Degens PO, Allmers H, Ammon J. Relation between occupational asthma case history, bronchial methacholine challenge, and specific challenge test in patients with suspected occupational asthma. *Am J Ind Med*. 1998;33(2):114–122.
125. Gailhofer G, Wilders-Truschnig M, Smolle J, Ludvan M. Asthma caused by bromelain: an occupational allergy. *Clin Allergy*. 1988;18(5):445–450.
126. Cartier A, Malo JL, Ghezzo H, McCants M, Lehrer SB. IgE sensitization in snow crab-processing workers. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78:344–348.
127. Bardy JD, Malo JL, Séguin P, et al. Occupational asthma and IgE sensitization in a pharmaceutical company processing psyllium. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:1033–1038.
128. Lemière C. The use of sputum eosinophils in the evaluation of

occupational asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4(2):81–85.
129. Di Franco A, Vagaggini B, Bacci E, et al. Leukocyte counts in hypertonic saline-induced sputum in subjects with occupational asthma. *Respir Med*. 1998;92(3):550–557.
130. Chmelik F, doPico G, Reed CE, Dickie H. Farmer's lung. *J Allergy Clin Immunol*. 1974;54(3):180–188.
131. Akira M. High-resolution CT in the evaluation of occupational and environmental disease. *Radiol Clin North Am*. 2002;40(1):43–59.
132. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis: a multifaceted deceiving disorder. *Clin Chest Med*. 2004;25(3):531–547vi.
133. Yoshizawa Y, Ohtani Y, Hayakawa H, Sato A, Suga M, Ando M. Chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan: a nationwide epidemiologic survey. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(2 Pt. 1):315–320.
134. Grubek-Jaworska H, Hoser G, Droszcz P, Chazan R. CD4/CD8 lymphocytes in BALF during the efferent phase of lung delayed-type hypersensitivity reaction induced by single antigen inhalation. *Med Sci Monit*. 2001;7(5):878–883.
135. Popper HH. Which biopsies in diffuse infiltrative lung diseases and when are these necessary? *Monaldi Arch Chest Dis*. 2001;56(5):446–452.
136. Gawkrodger DJ. Patch testing in occupational dermatology. *Occup Environ Med*. 2001;58(12):823–828.
137. Adams RM. *Occupational Skin Disease*. 3rd edn Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co; 1999.
138. Rietschel RL, Fowler Jr JF. *Fisher's Contact Dermatitis*. 5th edn Lippincott, Williams & Wilkins; 2000.
139. Marks Jr JG, DeLeo VA. Occupational skin disease. In: Marks JG Jr, Elsner P, DeLeo VA, eds. *Contact and Occupational Dermatology*. 3rd edn St. Louis, MO: Mosby-Year Book; 2002:239–303.
140. Beltrani VS, Bernstein IL, Cohen DE, Fonacier L. Contact dermatitis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:S1–S38.
141. Burge PS, O'Brien I, Harries M. Peak flow rate records in the diagnosis of occupational asthma due to isocyanates. *Thorax*. 1979;34(3):317–323.
142. Côté J, Kennedy S, Chan-Yeung M. Sensitivity and specificity of PC20 and peak expiratory flow rate in cedar asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85(3):592–598.
143. Perrin B, Lagier F, L'Archeveque J, et al. Occupational asthma: validity of monitoring of peak expiratory flow rates and non-allergic bronchial responsiveness as compared to specific inhalation challenge. *Eur Respir J*. 1992;5(1):40–48.
144. Malo JL, Trudeau C, Ghezzo H, L'Archeveque J, Cartier A. Do subjects investigated for occupational asthma through serial peak expiratory flow measurements falsify their results. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(5 Pt. 1):601–607.

145. Quirce S, Contreras G, Dybuncio A, Chan-Yeung M. Peak expiratory flow monitoring is not a reliable method for establishing the diagnosis of occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):1100–1102.
146. Leroyer C, Perfetti L, Trudeau C, L'Archeveque J, Chan-Yeung M, Malo JL. Comparison of serial monitoring of peak expiratory flow and FEV1 in the diagnosis of occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(3):827–832.
147. Moscato G, Godnic-Cvar J, Maestrelli P. Statement on self-monitoring of peak expiratory flows in the investigation of occupational asthma. Subcommittee on Occupational Allergy of European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(3):295–301.
148. Anees W. Use of pulmonary function tests in the diagnosis of occupational asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(5 Suppl. 2):47–51.
149. Burge PS, Moscato G, Johnson A, Chan-Yeung M. Physiological assessment: serial measurements of lung function and bronchial responsiveness. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the Workplace and Related Conditions*. New York: Taylor & Francis Group; 2006:199–226.
150. Tarlo SM, Boulet LP, Cartier A, et al. Canadian Thoracic Society. Guidelines for occupational asthma. *Can Respir J*. 1998;5(4):289–300.
151. Cartier A, Bernstein IL, Burge PS, et al. Guidelines for bronchoprovocation on the investigation of occupational asthma. Report of the Subcommittee on Bronchoprovocation for Occupational Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;84(5 Pt. 2):823–829.
152. Bérubé D, Cartier A, L'Archeveque J, Ghezzo H, Malo JL. Comparison of peak expiratory flow rate and FEV1 in assessing bronchomotor tone after challenges with occupational sensitizers. *Chest*. 1991;99:831–836.
153. Weytjens K, Malo JL, Cartier A, Ghezzo H, Delwiche JP, Vandenplas O. Comparison of peak expiratory flows and FEV1 in assessing immediate asthmatic reactions due to occupational agents. *Allergy*. 1999;54(6):621–625.
154. Perrin B, Cartier A, Ghezzo H, et al. Reassessment of the temporal patterns of bronchial obstruction after exposure to occupational sensitizing agents. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;87:630–639.
155. Davies R, Green M, Schoefield N. Recurrent nocturnal asthma after exposure to grain dust. *Am Rev Respir Dis*. 1976;114:1011–1019.
156. Cockcroft DW, Hoeppner VH, Werner GD. Recurrent nocturnal asthma after bronchoprovocation with Western Red Cedar sawdust: association with acute increase in non-allergic bronchial responsiveness. *Clin Allergy*. 1984;14:61–68.
157. Hytonen ML, Sala EL, Malmberg HO, Nordman H. Acoustic

rhinometry in the diagnosis of occupational rhinitis. *Am J Rhinol*. 1996;10:393–397.
158. Uzzaman A, Metcalfe DD, Komarow HD. Acoustic rhinometry in the practice of allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(6):745–751.
159. Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G, McSharry C, Baldwin CI, Calvert JE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J Suppl*. 2001;32:81s–92s.
160. Ameille J, Descatha A. Outcome of occupational asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(2):125–128.
161. Becklake MR, Malo JL, Chan-Yeung M. Epidemiological approaches in occupational asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the Workplace and Related Conditions*. New York: Taylor & Francis Group; 2006:37–86.
162. Hudson P, Cartier A, Pineau L, et al. Follow-up of occupational asthma caused by crab and various agents. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;76:682–688.
163. Malo JL, Cartier A, Ghezzo H, Lafrance M, McCants M, Lehrer SB. Patterns of improvement in spirometry, bronchial hyperresponsiveness, and specific IgE antibody levels after cessation of exposure in occupational asthma caused by snow-crab processing. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(4):807–812.
164. Côté J, Kennedy S, Chan-Yeung M. Outcome of patients with cedar asthma with continuous exposure. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:373–376.
165. Lemière C, Cartier A, Malo JL, Lehrer SB. Persistent specific bronchial reactivity to occupational agents in workers with normal nonspecific bronchial reactivity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(3):976–980.
166. Dewitte JD, Chan-Yeung M, Malo JL. Medicolegal and compensation aspects of occupational asthma. *Eur Respir J*. 1994;7(5):969–980.
167. Gassert TH, Hu H, Kelsey KT, Christiani DC. Long-term health and employment outcomes of occupational asthma and their determinants. *J Occup Environ Med*. 1998;40(5):481–491.
168. Piirila PL, Keskinen HM, Luukkonen R, Salo SP, Tuppurainen M, Nordman H. Work, unemployment and life satisfaction among patients with diisocyanate induced asthma—a prospective study. *J Occup Health*. 2005;47(2):112–118.
169. Malo JL, Boulet LP, Dewitte JD, et al. Quality of life of subjects with occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91:1121–1127.
170. Miedinger D, Lavoie KL, L'Archeveque J, Ghezzo H, Zunzunuegui MV, Malo JL. Quality-of-life, psychological, and cost outcomes 2 years after diagnosis of occupational asthma. *J Occup Environ Med*. 2011;53(3):231–238.
171. Leigh JP, Romano PS, Schenker MB, Kreiss K. Costs of occupational COPD and asthma. *Chest*. 2002;121(1):264–272.
172. Moscato G, Dellabianca A, Perfetti L, et al. Occupational asthma: a

longitudinal study on the clinical and socioeconomic outcome after diagnosis. *Chest*. 1999;115(1):249–256.
173. Groenewoud GC, de GH, Van Wijk RG. Impact of occupational and inhalant allergy on rhinitis-specific quality of life in employees of bell pepper greenhouses in the Netherlands. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(1):92–97.
174. Braun SR, doPico GA, Tsiatis A, Horvath E, Dickie HA, Rankin J. Farmer's lung disease: long-term clinical and physiologic outcome. *Am Rev Respir Dis*. 1979;119(2):185–191.
175. Zacharisen MC, Schlueter DP, Kurup VP, Fink JN. The long-term outcome in acute, subacute, and chronic forms of pigeon breeder's disease hypersensitivity pneumonitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88(2):175–182.
176. Tarlo SM, Liss GM. Prevention of occupational asthma—practical implications for occupational physicians. *Occup Med (Lond)*. 2005;55(8):588–594.
177. Baur X. Are we closer to developing threshold limit values for allergens in the workplace? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(5 Suppl. 2):11–18.
178. Hendrick DJ. Management of occupational asthma. *Eur Respir J*. 1994;7(5):961–968.
179. Nicholson PJ, Newman Taylor AJ, Oliver P, Cathcart M. Current best practice for the health surveillance of enzyme workers in the soap and detergent industry. *Occup Med (Lond)*. 2001;51(2):81–92.
180. Sarlo K. Control of occupational asthma and allergy in the detergent industry. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(5 Suppl. 2):32–34.
181. Karjalainen A, Martikainen R, Klaukka T, Saarinen K, Uitti J. Risk of asthma among Finnish patients with occupational rhinitis. *Chest*. 2003;123(1):283–288.
182. Orriols R, Aliaga JL, Anto JM, et al. High prevalence of mollusc shell hypersensitivity pneumonitis in nacre factory workers. *Eur Respir J*. 1997;10(4):780–786.
183. Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(1):3–5.
184. Bernstein JA, Bernstein IL, Bucchini L, et al. Clinical and laboratory investigation of allergy to genetically modified foods. *Environ Health Perspect*. 2003;111(8):1114–1121.

PARTE 3
Reacciones alimentarias adversas: diagnóstico

20: Análisis de IgE: diagnóstico *in vitro*
21: Diagnóstico *in vivo:* pruebas cutáneas y provocaciones
22: Pruebas de parche atópico en las alergias alimentarias
23: Dietas de eliminación y provocaciones alimentarias orales
24: Abordaje global del diagnóstico de alergias alimentarias y directrices de alergias alimentarias
25: Antígenos alimentarios ocultos y con reactividad cruzada
26: Prácticas controvertidas y métodos no comprobados en la alergia

20

Análisis de IgE: diagnóstico *in vitro*

Kirsten Beyer *Charité Universitätmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie, Berlin, Germany*

Conceptos clave

- La presencia de IgE específica de alérgenos alimentarios determina sensibilización a un alimento concreto. La sensibilización puede provocar reacciones clínicas, pero no necesariamente.
- La concentración de IgE específica de alérgenos alimentarios se correlaciona con la probabilidad de reacciones clínicas para varios alimentos, como cacahuete, leche de vaca, huevos de gallina y pescado. Por tanto, la determinación cuantitativa de IgE específica de alérgenos alimentarios puede emplearse para obtener cifras de decisión diagnóstica que ayuden a reducir la necesidad de una prueba de provocación alimentaria oral. No obstante, estas cifras de decisión diagnóstica son específicas de la población, la edad y la enfermedad.
- En algunos alérgenos alimentarios, cacahuete y trigo, por ejemplo, la determinación de IgE específica contra alérgenos individuales (componentes) y no extractos de alérgenos en bruto parece ser superior. Hay que tener en cuenta la reactividad cruzada entre distintos alérgenos alimentarios.

- La alergia alimentaria es un proceso dinámico, y la mayoría de los niños adquieren tolerancia con el tiempo; el seguimiento de la IgE específica de alérgenos alimentarios parece ser útil para predecir la probabilidad de desarrollo de tolerancia oral.
- La determinación de anticuerpos IgE específicos de péptidos alérgenos permite aparentemente predecir la evolución natural de la enfermedad.

Introducción

La mayoría de las reacciones alérgicas alimentarias están mediadas por IgE [1]. Así pues, además de la anamnesis del paciente, el estudio diagnóstico ante la sospecha de alergia alimentaria debe incluir la detección de anticuerpos IgE *in vivo* y/o *in vitro* [2]. Sin embargo, la presencia de IgE específica de alérgenos alimentarios no siempre se correlaciona con reacciones clínicas. Por lo general, los métodos *in vitro* tienen la ventaja de ser seguros y no sufren la interferencia de fármacos (p. ej., antihistamínicos). En los últimos años, los avances tecnológicos han generado nuevas herramientas de laboratorio para cuantificar anticuerpos IgE específicos de alérgenos en el suero [3]. Hoy en día contamos con análisis automatizados y cuantitativos de IgE específica de alérgenos abiertos a mejores métodos diagnósticos. Además de determinar anticuerpos IgE contra extractos de alérgenos alimentarios en bruto, son posibles los análisis detallados de perfiles de sensibilización a alérgenos individuales y péptidos alérgenos. Este concepto ha recibido el nombre de «diagnóstico por componentes» [4]. Asimismo, se han adaptado las técnicas de micromatrices en las que se depositan alérgenos naturales purificados y recombinantes, así como péptidos alérgenos, sobre portaobjetos de vidrio de superficie modificada para permitir realizar grandes paneles de determinaciones de IgE específica con pequeñas cantidades de suero de pacientes. Aunque la provocación alimentaria oral doble ciega, controlada con placebo (PAODCCP), sigue siendo la prueba de referencia en el diagnóstico de las alergias alimentarias, esta técnica es laboriosa, cara y supone un gran estrés al paciente. Por tanto, se están desarrollando pruebas *in vitro* para predecir el resultado de las pruebas de provocación alimentaria oral y la persistencia de los trastornos alérgicos alimentarios. Esto último resulta especialmente importante en niños, que se beneficiarían de una inmunoterapia específica para la alergia alimentaria cuando podamos contar con ella en el futuro.

Métodos de las pruebas diagnósticas habituales para la determinación cuantitativa de IgE específica de alérgenos alimentarios

Conceptos habituales

En las últimas décadas, los métodos de detección de IgE han mejorado espectacularmente. Entre la primera generación de detectores de anticuerpos IgE que solo eran semicuantitativos y resultaban muy laboriosos, y los análisis cuantitativos y automatizados de IgE específica de alérgenos de hoy en día, hay varios métodos de análisis en el mercado para determinar IgE específica de alérgenos alimentarios [3]. Habitualmente, estos análisis emplean una fase líquida o sólida para capturar el componente alérgeno. Por lo general, estos componentes alérgenos son extractos de alérgenos de naturaleza compleja que contienen moléculas alérgenas y no alérgenas. Los tres sistemas más usados son el Phadia ImmunoCAP, el EIA ultrasensible HYCOR y el Immulite. Una reciente evaluación de estos tres métodos mostró que todos los análisis de IgE específica de alérgenos presentan una excelente sensibilidad analítica, precisión, reproducibilidad y linealidad [5]. Sin embargo, los distintos sistemas ofrecen unidades diferentes no comparables entre sí, lo que dificulta al médico la comparación directa de los resultados [6].

Interpretación de la IgE específica de alérgenos alimentarios

Las concentraciones séricas de IgE específica de alérgenos alimentarios se han correlacionado con los antecedentes de los pacientes y el resultado de las pruebas de provocación alimentaria oral para generar curvas de probabilidad que presentan la probabilidad de que un paciente con una concentración determinada de IgE específica de alérgeno alimentario reaccione al alimento. Del mismo modo, varios grupos han descrito cifras de decisión diagnóstica para algunos alimentos (tabla 20.1), como cacahuetes, huevos de gallina, leche de vaca y pescado [7-10,12-16]. Estas cifras de decisión diagnóstica tienen como fin reducir la necesidad de pruebas de provocación alimentaria oral. En la mayoría de las publicaciones sobre cifras de decisión diagnóstica en la alergia alimentaria, se usó el sistema Phadia CAP. Recientemente se ha publicado una ampliación de los intervalos de IgE específica de alérgenos alimentarios procedentes de los sistemas ImmunoCAP e Immulite [17]. Los resultados muestran que las concentraciones de anticuerpos IgE contra

huevos de gallina, leche de vaca y cacahuete medidas con ambos sistemas para estos tres alimentos estaban altamente correlacionadas [17]. En lo que respecta a la leche y el cacahuete, las concentraciones de anticuerpos IgE de personas cuya provocación alimentaria oral fracasó o tuvo éxito no fueron significativamente diferentes en los métodos de análisis; no obstante, el número de pacientes estudiados era bajo. Como el escaso tamaño muestral de los pacientes sometidos a provocación con clara de huevo era incluso demasiado bajo, no se realizaron análisis estadísticos [17]. A pesar de todo, un estudio previo no logró mostrar una correlación igual de elevada entre los distintos sistemas [6].

Tabla 20.1

Cifras de decisión diagnóstica propuestas para varios alimentos y grupos de edad.

Alérgeno	Grupo de edad	Población	IgE específica de alimentos	VPP	Referencia bibliográfica
Huevo de gallina	Niños y adolescentes	EE. UU.	7 kU_A/l	98	[7]
	Niños y adolescentes	Alemania	13 kU_A/l	95	[8]
	< 2 años	España	0,35 kU_A/l	94	[9]
	< 1 año	Alemania	11 kU_A/l	95	[8]
Leche de vaca	Niños y adolescentes	EE. UU.	15 kU_A/l	95	[7]
	Niños y adolescentes	Alemania	–	95	[8]
	< 1 año	España	5 kU_A/l	95	[10]
Cacahuete	Niños y adolescentes	EE. UU.	14 kU_A/l	100	[7]
	Niños y adolescentes	Reino Unido	15 kU_A/l	92	[11]
	Niños y adolescentes	Francia	57 kU_A/l	100	[9]

VPP, valor predictivo positivo.

Además, se ha observado que las cifras de decisión diagnóstica eran distintas según las poblaciones de los estudios [18]. Asimismo, parecen ser dependientes de la edad [8] y podrían ser diferentes respecto a la presencia de dermatitis atópica. Notablemente, los pacientes con concentraciones de IgE específica de alérgenos alimentarios en el área no definida precisan someterse a una prueba de provocación alimentaria oral. Por la ausencia de correlación sólida entre las concentraciones de IgE específicas de alérgenos alimentarios y la reactividad clínica de los pacientes, no fue posible establecer cifras de decisión diagnóstica para algunos alimentos, como trigo y soja. Parece ser que los extractos de alérgenos en bruto usados en las pruebas no son óptimos.

Huevo de gallina

Sampson et al. determinaron la posible utilidad del inmunoanálisis enzimático con fluorescencia (FEIA) del sistema CAP en el diagnóstico de la hipersensibilidad alimentaria mediada por IgE. En este análisis retrospectivo de 196 niños y adolescentes con dermatitis atópica y alergia alimentaria, se establecieron las concentraciones de IgE específicas de alimentos que lograron predecir reactividad clínica a varios alérgenos alimentarios con un 95% de certeza [19]. De esos niños, 123 eran alérgicos al huevo de gallina. Para este alimento, la concentración diagnóstica de IgE capaz de predecir reactividad clínica en esta población con un 95% de certeza fue identificada como 6 kU_A/l. El valor de la especificidad al 90% era 7 kU_A/l.

Con el fin de determinar la utilidad de estas cifras de decisión predictiva al 95% en la evaluación de las alergias alimentarias, se llevó a cabo un estudio 4 años después [7]. Se analizaron los anticuerpos IgE específicos de alimentos en sueros de 100 niños y adolescentes remitidos para evaluación de su alergia alimentaria mediante FEIA del sistema Phadia CAP. De esos niños, 75 tenían alergia al huevo de gallina, un tercio diagnosticada por PAODCCP y el resto por la anamnesis. Los valores de IgE específica de huevo de gallina se compararon con la anamnesis y provocaciones alimentarias con el fin de determinar la eficacia de las cifras de decisión previamente establecidas para identificar pacientes con mayor probabilidad de reactividad clínica. De acuerdo con las cifras de decisión predictiva al 95% ya determinadas y el valor de especificidad al 90% para el huevo, el 95% de las alergias alimentarias diagnosticadas en este estudio prospectivo fueron identificadas correctamente mediante la cuantificación de las concentraciones séricas de IgE específica contra huevo de gallina.

Posteriormente se llevó a cabo un estudio similar usando el mismo método de detección de IgE en una población alemana. En este estudio, 227 niños se sometieron a una prueba de provocación alimentaria oral con huevo de gallina. La cifra de decisión al 95% en esta población de Alemania, 13 kU_A/l, fue similar a la estadounidense, lo que confirmaba los resultados en un gran número de niños [8]. Además, se han observado diferencias en la edad con cifras de decisión diagnóstica más bajas en niños menores de 1 año, de 11 kU_A/l. Otro estudio del mismo grupo mostró que el valor de corte propuesto de 12 kU_A/l de IgE identifica a los niños que tienen más de esta concentración como alérgicos al huevo de gallina [20]. Además, se demostró que la concentración de IgG o IgG4 específica de huevo de gallina no añadía información adicional a la evaluación diagnóstica de la alergia a este alimento [20]. Del mismo modo, Boyano et al. realizaron un estudio prospectivo en 81 niños menores de 2 años con sospecha de alergia al huevo. Se cuantificaron los anticuerpos IgE específicos mediante el sistema Phadia CAP. Este grupo encontró que una concentración de IgE específica de clara de huevo > 0,35 kU_A/l predecía la existencia de reacción en el 94% de los casos [13], lo que supone una cifra de anticuerpos mucho menor que la descrita en otros estudios.

Leche de vaca

Varios autores han publicado las cifras de decisión diagnóstica para la leche de vaca. En la mayoría de esos artículos se usó el sistema Phadia CAP. En paralelo a sus estudios sobre la alergia al huevo de gallina, Sampson et al. estudiaron retrospectivamente 106 niños y adolescentes con dermatitis atópica y alergia a la leche de vaca [19]. Para esta última, la concentración diagnóstica de IgE capaz de predecir reactividad clínica en esa población con el 95% de certeza fue identificada como 32 kU_A/l. El valor de especificidad al 90% era 15 kU_A/l. Con el fin de determinar la utilidad de estas cifras de decisión predictiva al 95%, 4 años después del estudio se realizó una evaluación prospectiva de la alergia alimentaria [5], y se investigaron sueros de 62 niños y adolescentes con alergia a la leche de vaca. Un tercio de los pacientes con esta alergia fue diagnosticado mediante PAODCCP y el resto, por la anamnesis. Según las cifras de decisión predictiva al 95% previamente establecidas y el valor de especificidad al 90% para la leche de vaca, el 95% de las alergias alimentarias diagnosticadas en este estudio prospectivo fueron identificadas correctamente por la determinación de las concentraciones séricas de IgE específica de leche de vaca.

Al igual que sucede con el huevo, parece haber diferencias específicas de la edad. En un estudio prospectivo realizado en España con 170 pacientes menores de 1 año se analizaron distintos valores de corte para la IgE específica de leche de vaca [10]. El grupo concluyó que 2,5 y 5 kU_A/l tenían un valor predictivo positivo (VPP) del 90 y el 95%, respectivamente. Años después se llevó a cabo otro estudio en una población alemana con el sistema Phadia CAP. En este, 398 niños fueron sometidos a una provocación alimentaria oral con leche de vaca [8]. Se ha observado una correlación entre el resultado de la provocación y las concentraciones de IgE específica de leche de vaca; sin embargo, a diferencia de las poblaciones de España y EE. UU., no fue posible establecer una cifra de decisión diagnóstica al 95%. La probabilidad de predicción al 90% resultó ser un valor mucho más alto que el observado en otros estudios, 89 kU_A/l. No obstante, también se han observado diferencias en cuanto a la edad con cifras de decisión diagnóstica más bajas, de 26 kU_A/l, en niños menores de 1 año.

Un estudio español comparó el rendimiento clínico del Immulite 2000 en el diagnóstico de la alergia a la leche de vaca con el de UniCAP [21]. Los autores concluyeron que ambos métodos tienen una eficacia similar para diagnosticar alergia a la leche de vaca; sin embargo, los valores de corte elegidos para Immulite tenían que ser más altos que los de UniCAP. Otro estudio reciente de EE. UU. obtuvo resultados similares [17]. El uso de IgE específica de leche de vaca en el diagnóstico de la alergia a este alimento también depende del contexto clínico presente [22].

Cacahuete

En la alergia al cacahuete, las concentraciones diagnósticas de IgE que

predecían reactividad clínica en una población estadounidense con el 95% de certeza se identificaron en 15 kU_A/l [7,19]. Estos datos fueron confirmados poco después por un estudio británico que evaluó a 136 niños sometidos a provocaciones con cacahuetes. Los autores encontraron que una cifra de IgE específica de cacahuete > 15 kU_A/l tenía un valor predictivo del 92% respecto a un resultado positivo en la provocación [11]. Rance estudió a 363 niños en Francia. Según los resultados de la PAODCCP, 177 eran alérgicos, y 186, no. Los autores encontraron que las concentraciones de IgE específica iguales o superiores a 57 kU_A/l se asociaban con un VPP del 100% [9]. Un artículo australiano reciente que utilizó el VPP al 95% previamente descrito de 15 kU_A/l para IgE específica del cacahuete encontró una especificidad del 98% en su cohorte de estudio formada por 200 lactantes seleccionados aleatoriamente [23].

Frutos secos

Hasta la fecha, no hay muchos estudios sobre la determinación de cifras de precisión diagnóstica en la alergia a los frutos secos. En un estudio, la probabilidad de predicción al 95% para la IgE específica de nueces resultó ser 18,5 kU_A/l. El uso de esta cifra de decisión alcanzó una especificidad del 98%, pero su sensibilidad solo llegaba al 17%. Los valores predictivos positivo y negativo (VPN) fueron del 99 y el 56%, respectivamente [24]. Del mismo modo, Ridout et al. estudiaron a 56 pacientes respecto a la alergia a la nuez de Brasil. De estos, el 43% recibió el diagnóstico por la anamnesis, mientras que el resto se sometió a una provocación. Los autores concluyeron a partir de los datos que una IgE sérica específica de la nuez de Brasil de 3,5 kU_A/l podría precisar una provocación alimentaria oral para determinar el riesgo de reacciones alérgicas a este fruto seco [25]. Hace menos tiempo, un estudio sobre la utilidad diagnóstica de las pruebas de alergia a la avellana analizó los datos de 151 niños sometidos a PAODCCP con avellana [26]. Uno de los métodos usados fue el ImmunoCAP. Hace unos años, este CAP comercial de avellana con extractos de alérgeno en bruto se había complementado con Cor a 1. Los autores plantearon que, por lo general, una IgE específica ≥ 0,35 kU_A/l para la avellana era un valor moderadamente predictivo de alergia a este fruto seco. El complemento de Cor a 1 redujo el VPP del 41 al 38%, y aumentó el VPN del 91 al 100% para IgEs ≥ 0,35 kU_A/l. El VPP máximo alcanzado fue del 73% para un valor de corte de IgEs de 26 kU_A/l [26].

Trigo

El rendimiento del FEIA del sistema CAP para el trigo parece ser malo [7,16,19]. No se han encontrado correlaciones entre el resultado de las provocaciones alimentarias orales y la concentración sérica de IgE específica de trigo [8]. Fue imposible establecer una cifra de decisión diagnóstica. Esto indica que los extractos de alérgeno usados en las pruebas no son óptimos

para diagnosticar alergia al trigo. En este trastorno participan aparentemente no solo la IgE contra las fracciones solubles en agua/sal, sino también anticuerpos IgE frente a las fracciones insolubles en agua [27]. Las determinaciones habituales, sin embargo, utilizan las fracciones solubles en agua/sal.

Soja

Del mismo modo que en la alergia al trigo, el rendimiento del FEIA del sistema CAP para la soja fue malo [7,16,19]. No fue posible establecer cifras de decisión diagnóstica [8].

Pescado

En la alergia al pescado, se identificó la cifra de 20 kU_A/l como la concentración diagnóstica de IgE capaz de predecir reactividad clínica en una población de EE. UU. con el 95% de certeza [7,19]. Los alérgenos principales son parvalbúminas [28]. No obstante, aún no se ha resuelto el problema de la reactividad cruzada serológica y clínica entre las distintas especies de peces.

Determinación de IgE específica a lo largo del tiempo

Aún hay posiciones encontradas sobre si la concentración sérica inicial de IgE específica de alimentos y su variación a lo largo del tiempo predice el desarrollo de tolerancia clínica [18,29,30-32]. Niggemann et al. concluyeron en su estudio de 74 niños con dermatitis atópica y alergias alimentarias variadas que la IgE sérica específica, aunque resulta muy útil en el momento del primer diagnóstico, no es capaz de predecir si un niño adquirirá tolerancia tras un período de evitación [32]. Por el contrario, Vanto et al. estudiaron prospectivamente a 95 lactantes con reacciones inmediatas y 67 con reacciones demoradas (hasta los 4 años de edad) a la leche de vaca [31]. La alergia a la leche se evaluó anualmente mediante provocaciones. Mostraron que el suero de niños con alergia alimentaria persistente parece tener concentraciones mayores de IgE específica de leche inicialmente, y estas son indicadores pronósticos útiles respecto al desarrollo de tolerancia a la leche de vaca en lactantes con alergia a esta. Además, datos recientes reflejaron una relación entre el descenso de la concentración de IgE específica de alérgenos alimentarios en un período temporal concreto entre dos provocaciones y el desarrollo de tolerancia [29]. Una reducción mayor de las concentraciones de IgE específica en un período de tiempo más corto indicaba una probabilidad más alta de desarrollar tolerancia. El uso de estas estimaciones de probabilidad podría ayudar a los clínicos a establecer el pronóstico de la alergia alimentaria y programar las siguientes provocaciones con alimentos, y reducir así el número de provocaciones prematuras e innecesarias.

IgE total

Como la alergia alimentaria es con frecuencia el primer paso de la «marcha atópica» y se asocia con otras enfermedades atópicas en muchos pacientes, hay que tener en cuenta la IgE total, y las concentraciones de IgE específica deben interpretarse de distinto modo en pacientes con IgE total elevada que en aquellos con concentraciones bajas [33]. Esto sería especialmente aplicable a los niños con dermatitis atópica, que a menudo muestran concentraciones de IgE total muy altas y sensibilidad a numerosos alérgenos, por lo general sin relevancia clínica. No obstante, recientemente se ha demostrado que la determinación adicional de IgE total en la alergia alimentaria no es útil. Mehl et al. analizaron 992 provocaciones alimentarias orales controladas realizadas en 501 niños y evaluaron la utilidad del cociente entre IgE específica/IgE total comparado con IgE específica exclusivamente en el diagnóstico de alergia alimentaria sintomática. No hubo ventajas con la determinación adicional de IgE total, comparada con solo IgE específica, para leche de vaca, huevo de gallina, trigo ni soja [33].

Diagnóstico por componentes con alérgenos alimentarios individuales y péptidos alérgenos

Conceptos

Actualmente, la mayoría de las pruebas diagnósticas que determinan IgE específica de alérgenos alimentarios se basan en extractos de alérgenos que contienen una mezcla de moléculas alérgenas y no alérgenas. Gracias a los recientes avances de la proteómica ha sido posible identificar nuevos alérgenos de varios alimentos. Actualmente contamos con paneles de alérgenos de distintos orígenes y podemos realizar análisis detallados de perfiles de sensibilización en pacientes concretos. Este concepto ha recibido el nombre de «diagnóstico por componentes» [4]. Los distintos componentes alérgenos, como los alérgenos individuales del cacahuete (p. ej., Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3 y Ara h 8) se miden de un modo similar al de los extractos alérgenos en bruto usando sistemas cuantitativos (p. ej., Phadia ImmunoCAP). Es posible poner a prueba cientos de alérgenos a la vez con sistemas basados en micromatrices (p. ej., ISAC de Phadia ImmunoCAP) (v. sección «Micromatrices de proteínas»). Sin embargo, hasta la fecha, estas técnicas solo ofrecen resultados semicuantitativos. Las observaciones indican que el análisis molecular de los patrones de sensibilización a alérgenos podrían servir para mejorar la potencia pronóstica del diagnóstico de alergias basado en anticuerpos IgE. A continuación se describen algunos de los hallazgos más importantes referentes a la alergia a cacahuetes, frutos secos, leche de vaca, huevo de gallina y trigo.

Micromatrices de proteínas

La última tendencia tecnológica son las micromatrices, en los que alérgenos recombinantes y naturales purificados o en bruto se depositan en matrices de micropuntos sobre chips de sílice o portaobjetos de vidrio de superficie modificada para realizar paneles extensos de determinaciones de IgE específica con pequeñas cantidades de suero [3]. La tecnología de micromatrices de proteínas se ha desarrollado rápidamente [34]. En uno de los primeros estudios, Hiller et al. marcaron portaobjetos de vidrio de superficie modificada con 94 aeroalérgenos y alérgenos alimentarios purificados o recombinantes y los hicieron reaccionar con sueros individuales de 20 pacientes. El rendimiento de esta prueba se evaluó respecto a su reproducibilidad y correlación con pruebas intraepidérmicas o reconocimiento de alérgenos depositados sobre nitrocelulosa en condiciones de exceso de alérgenos. Los autores concluyeron a partir de este estudio que la micromatriz de alérgenos permite la determinación y el seguimiento de los

perfiles de reactividad de IgE de pacientes alérgicos a un gran número de alérgenos causantes de enfermedad utilizando mediciones únicas y cantidades mínimas de suero. Este método podría cambiar la práctica establecida en el diagnóstico, prevención y tratamiento de las alergias [35].

También Kim et al. evaluaron el uso de micromatrices de proteínas [36]. Los alérgenos empleados fueron ácaros del polvo doméstico, clara de huevo, leche, soja y trigo, y el control negativo era albúmina sérica humana. Determinaron la sensibilidad y eficacia clínica del chip de proteínas. La comparación entre inmunoanálisis basado en micromatriz el sistema Phadia CAP mostró una buena correlación para aeroalérgenos y alérgenos alimentarios [36].

Los análisis de micromatriz poseen ciertas ventajas sobre la determinación de IgE *in vitro* usada actualmente. La prueba es capaz de evaluar cientos de alérgenos a la vez y solo precisa una cantidad minúscula de suero. Por estos motivos, resulta atractiva especialmente en los pacientes pediátricos. Además, los análisis de micromatrices requieren mucho menos alérgeno que el usado habitualmente en las pruebas *in vitro.* Esto es importante para los alérgenos individuales purificados o recombinantes, que suelen ser más caros y difíciles de conseguir. Aunque estas tecnologías son prometedoras, su rendimiento diagnóstico tiene que someterse a más evaluaciones una vez que hayan sido optimizados los detalles técnicos. Un posible abuso de esta nueva tecnología de anticuerpos IgE sería el uso de especificidades de alergoadsorbentes sin validar [3].

Medición de IgE específica de péptidos

Se han identificado epítopos de unión a IgE en numerosos alérgenos alimentarios, incluidos los de cacahuete [37-39], leche de vaca [40-43], huevo de gallina [44-47], trigo [48,49], soja [50], frutos secos [51], pescado [52] y marisco [53,54]. Sin embargo, aún no conocemos bien su importancia en la evolución clínica de los trastornos alérgicos ni su implicación en la reactividad cruzada. Por lo general, la reactividad cruzada *in vitro* en los análisis de unión a IgE no se correlaciona bien con la relevancia clínica, y en la actualidad no contamos con herramientas para predecir si un paciente alérgico a la nuez del Brasil también reaccionará a los anacardos.

En la alergia a la leche de vaca se han observado diferencias en los patrones de reconocimiento de epítopos entre niños más pequeños, que probablemente se desprenderán de la alergia al crecer, y pacientes de más edad con alergia persistente a la leche de vaca, lo que indica que la especificidad de epítopos de las respuestas de anticuerpos IgE podría predecir la evolución clínica de la alergia [42]. Mediante el empleo de tecnología de membranas SPOT y sueros de 10 pacientes con alergia persistente a la leche de vaca y otros 10 con alergia transitoria, se han identificado epítopos de unión a IgE «reveladores» que no eran reconocidos por ninguno de los pacientes con alergia transitoria, pero mostraron unión en la mayoría de aquellos con alergia persistente [55].

Recientemente, un estudio de mayor tamaño con 74 pacientes con alergia a la leche de vaca demostrada mediante provocación confirmó que la presencia de anticuerpos IgE contra determinados epítopos alérgenos de las proteínas de la leche podía usarse como marcador de alergia persistente a la leche de vaca [56]. Notablemente, los péptidos usados estaban unidos a la matriz de un sistema comercial para determinar IgE. Del mismo modo que en la alergia a la leche de vaca, la determinación de IgE específica de péptidos parece ser un parámetro útil a la hora de predecir reactividad clínica en la alergia al cacahuete [57]. Hasta hace poco, el análisis de epítopos se realizaba con productos de digestión de proteínas o inmunoanálisis basado en membranas SPOT. Estos métodos son laboriosos y requieren grandes cantidades de suero. Por tanto, de un modo similar a las micromatrices de proteínas, se han desarrollado recientemente micromatrices de péptidos para analizar epítopos de unión a IgE [58,59]. Con este novedoso método, Shreffler et al. mostraron que la diferencia cualitativa en la diversidad de epítopos podría aportar información pronóstica sobre los pacientes con alergias alimentarias [59].

Interpretación de la IgE específica de componentes individuales y péptidos alérgenos

Huevo

Una revisión reciente mostró que el diagnóstico molecular de la alergia al huevo de gallina resulta prometedor, ya que la determinación de anticuerpos IgE específicos de componentes individuales de la clara de huevo parece predecir distintos patrones clínicos de alergia a este alimento [60]. La IgE específica contra ovomucoide ha sido identificada como factor de riesgo de alergia persistente y podría indicar reactividad al huevo sometido extensamente al calor (hervido). El perfil de epítopos de unión a IgE de ovomucoide y ovoalbúmina también sería útil para distinguir distintos fenotipos clínicos de la alergia al huevo. En concreto, los pacientes alérgicos al huevo con anticuerpos IgE que reaccionan contra epítopos secuenciales tienden a sufrir alergias más persistentes. Sin embargo, a pesar de que las tecnologías moleculares están presentando resultados alentadores, ninguna de estas pruebas está lista para utilizarse en la práctica clínica, y la provocación alimentaria oral sigue siendo la referencia en el diagnóstico de alergia al huevo [60].

Leche

A diferencia de la alergia al huevo de gallina, una revisión reciente sobre el diagnóstico molecular de la alergia a la leche de vaca concluyó que los métodos de diagnóstico moleculares no permiten una mayor precisión que las determinaciones de IgE específica realizadas hasta ahora [61]. El problema es la heterogeneidad de los patrones de reconocimiento observada en distintas áreas. Por tanto, realizar más estudios clínicos parece esencial para

correlacionar diagnósticos moleculares y marcadores biológicos útiles con perfiles de enfermedad y pacientes. Los autores concluyeron que la provocación alimentaria oral sigue siendo la prueba de referencia para el diagnóstico de alergia a la leche de vaca hasta que se encuentren esos marcadores y sean validados en distintos grupos de edad [61].

Cacahuetes y frutos secos

El diagnóstico por componentes parece prometedor en el diagnóstico de alergia al cacahuete. En un estudio reciente de Nicoplaou et al., se detectaron diferencias notables en el patrón de reconocimiento de componentes entre niños con alergia al cacahuete y otros con tolerancia usando el diagnóstico por componentes [62]. El componente del cacahuete Ara h 2, una albúmina 2S perteneciente a la familia de proteínas de depósito de semillas, fue el elemento predictivo más importante de alergia clínica. Condreanu et al. obtuvieron resultados similares al comparar 166 pacientes con alergia al cacahuete y 61 individuos sensibilizados al polen sin alergia al cacahuete [63]. Otro estudio australiano de Dang et al. confirmó recientemente estos resultados en 200 lactantes [23]. Estos estudios del Reino Unido, Francia y Australia indican que la detección de IgE específica de Ara h 2 podría discriminar con precisión entre pacientes alérgicos al cacahuete y personas que lo toleran. Sin embargo, como destacó una revisión reciente, el patrón de reconocimiento de componentes alérgenos en pacientes sensibilizados al cacahuete de poblaciones o áreas geográficas distintas es variable, y refleja exposiciones al polen y dieta diferentes [64]. En EE. UU., los pacientes alérgicos al cacahuete suelen estar sensibilizados a Ara h 1-3; en España, a Ara h 9; y en Suecia, a Ara h 8 [64,65]. Se encontraron resultados similares a los observados para el cacahuete en la alergia a la nuez del Brasil, al observar que la sensibilización a Ber e 1, albúmina 2S miembro de la familia de proteínas de depósito de semillas, se correlacionaba con la expresión clínica de la alergia [66].

Del mismo modo que la determinación de IgE específica a alérgenos individuales del cacahuete, la medida de IgE específica de péptidos parece ser un parámetro útil para predecir reactividad clínica en la alergia al cacahuete [67]. Un estudio muy reciente desarrolló un nuevo enfoque diagnóstico capaz de predecir alergia al cacahuete con alta precisión combinando los resultados de un inmunoanálisis por micromatrices de péptidos con métodos bioinformáticos [68]. En este estudio se demostró que las personas con alergia al cacahuete tenían significativamente más unión a IgE y una diversidad de epítopos más amplia que los individuos con tolerancia al cacahuete. Mediante métodos de aprendizaje automático se identificaron cuatro péptidos biomarcadores y se desarrollaron modelos de predicción capaces de predecir el resultado de las PAODCCP con gran precisión usando una combinación de biomarcadores.

Trigo

En la alergia al trigo, la determinación de IgE específica contra alérgenos individuales del trigo parece ser superior respecto al diagnóstico que la medición del extracto de trigo completo [69-71]. El hecho de que el alérgeno del trigo w-5 gliadina se correlacione bien con los resultados de la provocación alimentaria oral, como ha quedado demostrado recientemente [69], también apunta en esta dirección.

IgE específica de alérgenos alimentarios y marcha atópica

La alergia alimentaria es una de las primeras manifestaciones de la «marcha atópica», ya que muchos de estos niños desarrollarán asma y rinitis alérgica en etapas posteriores de la vida. Se ha demostrado que la sensibilización precoz al huevo de gallina es un marcador útil de sensibilización alérgica posterior a alérgenos causantes de asma y rinitis alérgica con el paso de los años [72].

Bibliografía

1. Niggemann B, Reibel S, Roehr CC, et al. Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:1053–1058.
2. Eigenmann PA, Oh JW, Beyer K. Diagnostic testing in the evaluation of food allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(2):351–362: ix.
3. Hamilton RG, Adkinson NF. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:213–225.
4. Lidholm J, Ballmer-Weber B, Mari A, Vieths S. Component-resolved diagnostics in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6:234–240.
5. Hamilton RG. Proficiency survey-based evaluation of clinical total and allergen-specific IgE assay performance. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(2):975–982.
6. Wang J, Godbold JH, Sampson HA. Correlation of serum allergy (IgE) tests performed by different assay systems. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1219–1224.
7. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:891–896.
8. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:268–273.
9. Rance F, Abbal M, Lauwers-Cances V. Improved screening for peanut allergy by the combined use of skin prick tests and specific IgE assays. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:1027–1033.
10. Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, et al. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:185–190.
11. Roberts G, Lack G. Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1291–1296.
12. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:1540–1546.
13. Boyano MT, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, et al. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1464–1469.
14. Hill DJ, Hosking CS, Reyes-Benito LV. Reducing the need for food allergen challenges in young children: a comparison of in vitro with in vivo tests. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1031–1035.
15. Sampson HA. Improving in-vitro tests for the diagnosis of food hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2:257–261.
16. Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge

outcome. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:144–149.
17. Hamilton RG, Mudd K, White MA, Wood RA. Extension of food allergen specific IgE ranges from the ImmunoCAP to the IMMULITE systems. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107(2):139–144.
18. Niggemann B, Rolinck-Werninghaus C, Mehl A, et al. Controlled oral food challenges in children—when indicated, when superfluous? *Allergy*. 2005;60:865–870.
19. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:444–451.
20. Ahrens B, Lopes de Oliveira LC, Schulz G, et al. The role of hen's egg-specific IgE, IgG and IgG4 in the diagnostic procedure of hen's egg allergy. *Allergy*. 2010;65(2):1554–1557.
21. Prates S, Morais-Almeida M, Matos V, et al. In vitro methods for specific IgE detection in cow's milk allergy. *Allergol Immuno-pathol (Madr)*. 2006;34:27–31.
22. Fiocchi A, Schunemann HJ, Brozek J, et al. Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(2):1119–1128.
23. Dang TD, Tang M, Choo S, et al. Increasing the accuracy of peanut allergy diagnosis by using Ara h 2. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):1056–1063.
24. Maloney JM, Rudengren M, Ahlstedt S, Bock SA, Sampson HA. The use of serum-specific IgE measurements for the diagnosis of peanut, tree nut, and seed allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):145–151.
25. Ridout S, Matthews S, Gant C, et al. The diagnosis of Brazil nut allergy using history, skin prick tests, serum-specific immunoglobulin E and food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2006;36:226–232.
26. Masthoff LJ, Pasmans SG, van Hoffen E, et al. Diagnostic value of hazelnut allergy tests including rCor a 1 spiking in double-blind challenged children. *Allergy*. 2012;67(2):521–527.
27. Battais F, Richard C, Szustakowski G, et al. Wheat flour allergy: an entire diagnostic tool for complex allergy. *Allergy Immunol (Paris)*. 2006;38:59–61.
28. Wild LG, Lehrer SB. Fish and shellfish allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005;5:74–79.
29. Shek LP, Beyer K, Jones M, Sampson HA. Determination of food-specific IgE levels over time can be used to predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):387–391.
30. Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Martin-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:304–309.
31. Vanto T, Helppila S, Juntunen-Backman K, et al. Prediction of the

development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr*. 2004;144:218–222.
32. Niggemann B, Celik-Bilgili S, Ziegert M, et al. Specific IgE levels do not indicate persistence or transience of food allergy in children with atopic dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14:98–103.
33. Mehl A, Verstege A, Staden U, et al. Utility of the ratio of food-specific IgE/total IgE in predicting symptomatic food allergy in children. *Allergy*. 2005;60:1034–1039.
34. Schweitzer B, Kingsmore SF. Measuring proteins on microarrays. *Curr Opin Biotechnol*. 2002;13:14–19.
35. Hiller R, Laffer S, Harwanegg C, et al. Microarrayed allergen molecules: diagnostic gatekeepers for allergy treatment. *FASEB J*. 2002;16:414–416.
36. Kim TE, Park SW, Cho NY, et al. Quantitative measurement of serum allergen-specific IgE on protein chip. *Exp Mol Med*. 2002;34:152–158.
37. Rabjohn P, Helm EM, Stanley JS, et al. Molecular cloning and epitope analysis of the peanut allergen Ara h 3. *J Clin Invest*. 1999;103:535–542.
38. Stanley JS, King N, Burks AW, et al. Identification and mutational analysis of the immunodominant IgE binding epitopes of the major peanut allergen Ara h 2. *Arch Biochem Biophys*. 1997;342:244–253.
39. Burks AW, Shin D, Cockrell G, et al. Mapping and mutational analysis of the IgE-binding epitopes on Ara h 1, a legume vicilin protein and a major allergen in peanut hypersensitivity. *Eur J Biochem*. 1997;245:334–339.
40. Busse PJ, Jarvinen KM, Vila L, et al. Identification of sequential IgE-binding epitopes on bovine alpha(s2)-casein in cow's milk allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;129:93–96.
41. Jarvinen KM, Chatchatee P, Bardina L, et al. IgE and IgG binding epitopes on alpha-lactalbumin and beta-lactoglobulin in cow's milk allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001;126:111–118.
42. Chatchatee P, Jarvinen KM, Bardina L, et al. Identification of IgE and IgG binding epitopes on beta- and kappa-casein in cow's milk allergic patients. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1256–1262.
43. Chatchatee P, Jarvinen KM, Bardina L, et al. Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on alpha(s1)-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:379–383.
44. Mine Y, Rupa P. Fine mapping and structural analysis of immunodominant IgE allergenic epitopes in chicken egg ovalbumin. *Protein Eng*. 2003;16:747–752.
45. Mine Y, Wei ZJ. Identification and fine mapping of IgG and IgE epitopes in ovomucoid. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;292(2):1070–1074.
46. Zhang JW, Mine Y. Characterization of IgE and IgG epitopes on ovomucoid using egg-white-allergic patients' sera. *Biochem Biophys*

Res Commun. 1998;253:124–127.
47. Honma K, Kohno Y, Saito K, et al. Allergenic epitopes of ovalbumin (OVA) in patients with hen's egg allergy: inhibition of basophil histamine release by haptenic ovalbumin peptide. *Clin Exp Immunol*. 1996;103:446–453.
48. Battais F, Mothes T, Moneret-Vautrin DA, et al. Identification of IgE-binding epitopes on gliadins for patients with food allergy to wheat. *Allergy*. 2005;60:815–821.
49. Matsuo H, Kohno K, Morita E. Molecular cloning, recombinant expression and IgE-binding epitope of omega-5 gliadin, a major allergen in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *FEBS J*. 2005;272:4431–4438.
50. Helm RM, Cockrell G, Connaughton C, et al. A soybean G2 glycinin allergen 2. Epitope mapping and three-dimensional modeling. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;123:213–219.
51. Robotham JM, Teuber SS, Sathe SK, Roux KH. Linear IgE epitope mapping of the English walnut (Juglans regia) major food allergen, Jug r 1. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:143–149.
52. Untersmayr E, Szalai K, Riemer AB, et al. Mimotopes identify conformational epitopes on parvalbumin, the major fish allergen. *Mol Immunol*. 2006;43:1454–1461.
53. Ayuso R, Lehrer SB, Reese G. Identification of continuous, allergenic regions of the major shrimp allergen Pen a 1 (tropomyosin). *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;127:27–37.
54. Reese G, Ayuso R, Carle T, Lehrer SB. IgE-binding epitopes of shrimp tropomyosin, the major allergen Pen a 1. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999;118:300–301.
55. Jarvinen KM, Beyer K, Vila L, et al. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:293–297.
56. Beyer K, Jarvinen KM, Bardina L, et al. IgE-binding peptides coupled to a commercial matrix as a diagnostic instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:704–705.
57. Beyer K. Characterization of allergenic food proteins for improved diagnostic methods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3:189–197.
58. Shreffler WG, Beyer K, Chu TH, et al. Microarray immunoassay: association of clinical history, in vitro IgE function, and heterogeneity of allergenic peanut epitopes. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:776–782.
59. Shreffler WG, Lencer DA, Bardina L, Sampson HA. IgE and IgG4 epitope mapping by microarray immunoassay reveals the diversity of immune response to the peanut allergen, Ara h 2. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:893–899.
60. Caubet JC, Kondo Y, Urisu A, Nowak-Wegrzyn A. Molecular diagnosis of egg allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*.

2011;11(2):210–215.
61. Fiocchi A, Bouygue GR, Albarini M, Restani P. Molecular diagnosis of cow's milk allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(2):216–221.
62. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):191–197.
63. Codreanu F, Collignon O, Roitel O, et al. A novel immunoassay using recombinant allergens simplifies peanut allergy diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154(2):216–226.
64. Nicolaou N, Custovic A. Molecular diagnosis of peanut and legume allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(2):222–228.
65. Vereda A, van Hage M, Ahlstedt S, et al. Peanut allergy: clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):603–607.
66. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, et al. Sensitization to the major allergen of Brazil nut is correlated with the clinical expression of allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:1021–1027.
67. Beyer K, Ellman-Grunther L, Jarvinen KM, et al. Measurement of peptide-specific IgE as an additional tool in identifying patients with clinical reactivity to peanuts. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:202–207.
68. Lin J, Bruni FM, Fu Z, et al. A bioinformatics approach to identify patients with symptomatic peanut allergy using peptide microarray immunoassay. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):1321–1328.
69. Palosuo K, Varjonen E, Kekki OM, et al. Wheat omega-5 gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:634–638.
70. Palosuo K. Update on wheat hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3:205–209.
71. Mittag D, Niggemann B, Sander I, et al. Immunoglobulin E-reactivity of wheat-allergic subjects (baker's asthma, food allergy, wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis) to wheat protein fractions with different solubility and digestibility. *Mol Nutr Food Res*. 2004;48:380–389.
72. Nickel R, Kulig M, Forster J, et al. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:613–617.

21

Diagnóstico *in vivo:* pruebas cutáneas y provocaciones

Scott H. Sicherer *Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA*

Conceptos clave

- La historia clínica es la pieza fundamental para establecer un diagnóstico preciso de alergia alimentaria.
- Las pruebas intraepidérmicas determinan sensibilización (presencia de IgE específica de alimentos) y son muy útiles para el diagnóstico cuando se plantean en el contexto de la historia clínica.
- Un tamaño progresivamente mayor de los habones en las pruebas cutáneas se asocia con riesgo más alto de reacciones clínicas.
- Las pruebas intraepidérmicas podrían tener ciertas ventajas respecto a los métodos *in vitro* que detectan IgE específica de alimentos.
- Es posible que la respuesta a las dietas de eliminación aporte indicios de presunción de enfermedad relacionada con alimentos.
- La provocación alimentaria oral, especialmente si es doble ciega y controlada con placebo, es la modalidad más definitiva para diagnosticar trastornos alimentarios.

Introducción

El diagnóstico preciso de alergia alimentaria se basa en la obtención de una historia clínica reveladora, pruebas diagnósticas de apoyo apropiadas e interpretación de estas últimas a la luz de la historia clínica, y decisiones sobre la realización de provocaciones alimentarias orales (PAO) supervisadas por el médico [1]. Este capítulo se dedica a las pruebas intraepidérmicas (PIE) y PAO, modalidades *in vivo* que aportan información diagnóstica inmediata crucial en la evaluación de una persona con sospecha de alergia alimentaria, así como la historia clínica y los resultados de las dietas de eliminación. La PAO es la prueba diagnóstica fundamental capaz de establecer con la máxima certeza el diagnóstico de reacción adversa a un alimento. Los resultados de la PAO no dependen de la inmunopatología de una reacción adversa al alimento si el problema se debe a intolerancia, reacción farmacológica o reacción alérgica (inmunitaria) mediada por anticuerpos IgE o mecanismos celulares. Aunque son potencialmente definitivas, las PAO conllevan riesgos, porque pueden provocarse reacciones graves. El clínico, por tanto, también debe basarse en los antecedentes del paciente y varias pruebas adicionales que ayuden a determinar la probabilidad de una auténtica alergia o reacción adversa al alimento y, en consecuencia, la necesidad de una PAO. Estas pruebas adicionales son la historia clínica, resultados de dietas de eliminación y, de ser apropiadas, determinaciones de anticuerpos IgE específicos de alimentos. En las reacciones alérgicas mediadas por anticuerpos IgE, las pruebas más conocidas por los alergólogos son las pruebas intraepidérmicas (PIE), objeto de este capítulo, y la determinación de anticuerpos IgE séricos específicos de alimentos (v. capítulos 8 y 20), y posiblemente las pruebas de parche (v. capítulo 22). En las distintas presentaciones clínicas pueden precisarse otras muchas pruebas más (p. ej., cultivo de heces, endoscopia con biopsia, medición de pH, hidrógeno en aire espirado) y el capítulo 24 revisa las estrategias globales. Además, la mejora de las pruebas actuales, evaluaciones clínicas de otras propuestas (p. ej., prueba de parche con alimentos) y otras nuevas son objeto de investigación para mejorar y ampliar las herramientas diagnósticas. A pesar del potencial de anamnesis imprecisa y varias limitaciones de las pruebas *in vivo* e *in vitro,* la PAO es capaz de aportar una respuesta diagnóstica final, y la PAO doble ciega, controlada con placebo (PAODCCP), es la prueba de referencia en el diagnóstico de hipersensibilidad alimentaria.

Pruebas intraepidérmicas

Las pruebas destinadas a detectar anticuerpos IgE específicos de alimentos son esenciales para identificar o descartar alimentos responsables de reacciones alérgicas alimentarias de tipo inmediato y algunas causantes de enfermedad crónica (p. ej., dermatitis atópica y gastroenteropatías eosinófilas) [1-3]. El método más conocido, sencillo y usado son las pruebas intraepidérmicas. La versión intradérmica de las pruebas cutáneas con alérgenos fue introducida por Blackley [4] hace más de 100 años, y Lewis y Grant describieron la prueba intraepidérmica en 1924 [5]. La técnica de las PIE es sencilla, pero existen variaciones específicas [3,6]. Cuando el paciente está sin antihistamínicos durante un período de tiempo apropiado, se usan dispositivos tales como aguja, aguja bifurcada, sonda o lanceta para puncionar la epidermis a través de un extracto de alimento. También se aplican los controles apropiados, positivo (histamina) y negativo (salino-glicerina). La zona de la prueba se examina 10-20 min después. Un habón local y la respuesta de eritema indican la presencia de anticuerpos IgE específicos de alimentos. Por lo general, un diámetro medio del habón de 3 mm o más comparado con el control de salino se considera positivo [7,8], pero comentaremos en detalle la interpretación más adelante. Cabe esperar que la prueba sea negativa en reacciones alimentarias que no estén mediadas por anticuerpos IgE, como varios trastornos digestivos del lactante, incluidos síndromes de enterocolitis y proctocolitis provocadas por proteínas alimentarias. Sin duda, la PIE es una herramienta de estudio sumamente útil para el alergólogo. No obstante, el clínico que emplee PIE para el diagnóstico de hipersensibilidad alimentaria debe conocer la utilidad y las limitaciones de la prueba con el fin de aprovechar al máximo sus ventajas en la investigación y la clínica.

Consideraciones técnicas

Los resultados de las pruebas cutáneas se ven influidos por variables tales como reactivos de la prueba, tipo de dispositivo empleado, localización de la prueba, factores del paciente y métodos de medición de los resultados [3,6]. La elección del reactivo en las pruebas cutáneas tiene una importancia primordial. Por desgracia, actualmente no existen extractos de alimentos estandarizados a pesar de la obvia necesidad de los mismos desde hace tiempo [7,8]. Los extractos comerciales se preparan habitualmente con glicerina en diluciones de 1:10 o 1:20. Por la inexistencia de extractos estandarizados, son bien conocidas las variaciones en la distribución y concentración de los alérgenos según el lote y los fabricantes [9,10]. También hay que considerar el problema de la estabilidad de las proteínas. Un ejemplo ilustrador de la labilidad de ciertos extractos alimentarios es la evaluación de la alergia alimentaria en el síndrome polen-alimentos (síndrome de alergia

bucal a frutas, verduras y hortalizas frescas). Los pacientes pueden reaccionar a la forma cruda del alimento, pero no a la cocinada, y esto tiene su reflejo en los resultados de las pruebas cutáneas, ya que es posible que los extractos comerciales carezcan de la capacidad de presentar las proteínas lábiles implicadas [11]. En la evaluación de la alergia a frutas, verduras y hortalizas frescas, y posiblemente otros alimentos, muchos autores han planteado el uso de alimentos frescos (p. ej., leche, clara de huevo, frutas, verduras y hortalizas) [12]. La PIE puede realizarse con alimentos líquidos, produciendo un extracto personalizado, o con una técnica de punción más punción (perforando la fruta y después puncionando la piel del paciente, transfiriendo así el zumo) [13]. Como no resulta práctico tener múltiples frutas frescas para las pruebas, se puede proceder a su congelación sin que esta afecte a los resultados [14]. Presumiblemente, estos reactivos personalizados están más concentrados, y esto podría aumentar la sensibilidad, posible problema en algunas circunstancias, y tal vez incremente el riesgo de efectos secundarios de la propia prueba. La influencia de la concentración del alérgeno sobre el tamaño del habón queda amortiguada por el hecho de que el tamaño del habón aumenta en un factor de aproximadamente 1,5 por cada incremento logarítmico de la concentración [15]. Otro problema es el posible efecto irritativo de alimentos como piña, bayas, especias, kiwi, mostaza y tomate [3]. El contenido de histamina de ciertos alimentos, berenjena, por ejemplo, también puede dar lugar a reacciones falsas positivas [16]. Curiosamente, a veces resulta posible determinar una escombroidosis si se realiza la prueba con el mismo pescado que causó la reacción, si quedan restos [17].

El dispositivo usado para puncionar la piel y la técnica empleada con cualquier dispositivo también afectan a los resultados [6]. Existen distintos dispositivos comercializados para introducir el alérgeno en la epidermis. Cuanto mayor sea la penetración, más probabilidad habrá de que se produzca una respuesta, y también influyen el área y profundidad a la que se introduce el alérgeno. Por tanto, hay que tener en cuenta la configuración del dispositivo, la presión aplicada por el operador y el tiempo de aplicación de la misma [18]. Los resultados de las pruebas también varían según la zona del organismo en que se realicen. Por ejemplo, la espalda es ~ 20% más reactiva que el brazo [19]. Los estudios que evalúan la reactividad a la histamina indican que los habones se hacen detectables al inicio de la lactancia y aumentan de tamaño con la edad hasta la etapa adulta [20,21]. Estas variables físicas y del paciente son relevantes a la hora de comparar resultados de estudios y en la toma de decisiones clínicas. En la práctica, la constancia de los materiales y técnicas y la revisión de la precisión (el coeficiente de variación tiene que ser < 20% para el diámetro del habón) deben llevarse a cabo mediante la comparación de pruebas repetidas por el personal que las realiza. Existen varios dispositivos simples y con múltiples puntas, con diferencias significativas en todos los aspectos de su rendimiento en la totalidad de los dispositivos examinados. En un estudio, los dispositivos con múltiples puntas se consideraron más dolorosos que los simples y produjeron

reacciones de mayor tamaño en la espalda, mientras que los simples provocaron reacciones de mayor tamaño en los brazos [22]. Típicamente no son necesarios los anestésicos tópicos para reducir el dolor, porque la técnica solo es ligeramente molesta; si se usan, reducirían el reflejo axonal responsable de la respuesta de eritema, pero no afectarían al habón [23].

Los resultados de las PIE pueden verse afectados por distintas variaciones, como el momento de la lectura y la forma en que se miden y comunican. La histamina alcanza su máximo a los 10 min, mientras que el tamaño de los habones de alérgenos suele hacerlo a los 15-20 min [6]. Un método de medida propuesto es determinar el mayor diámetro del habón (o eritema) y su diámetro perpendicular máximo, y calcular la media de estas dos mediciones [6]. Sin embargo, muchos investigadores reseñan el diámetro más largo, que es menos laborioso de medir, pero presenta, en promedio, un valor más alto que el diámetro medio. Es preferible comunicar el resultado en milímetros y reseñar, además, el tamaño de los controles de histamina y salino para la comparación; no se recomienda notificar la prueba en forma de grados (es decir, 1+, 2+) [6]. La medida del control de salino suele restarse de los resultados de alérgenos e histamina para descontar el dermografismo. Así pues, una prueba positiva, reflejo de IgE específica, se considera, por lo general, aquella con un diámetro medio del habón al menos 3 mm mayor que el control de salino. A la hora de evaluar estudios que describen resultados de pruebas cutáneas, hay que tener cuidado, porque los distintos métodos empleados no son siempre comparables directamente. A pesar de las numerosas variables de confusión posibles de las PIE, su utilidad clínica es excelente. La tabla 21.1 resume los aspectos técnicos que influyen en la sensibilidad de las PIE.

Tabla 21.1

Factores que influyen en la sensibilidad de las pruebas intraepidérmicas (PIE).

Factor	Correlación con la sensibilidad
Concentración del extracto	Directa
Dispositivo empleado	Variable
Presión ejercida en la aplicación	Directa
Localización	Espalda > cara anterior del antebrazo
Consideración de los tamaños de reacción progresivamente mayores (p. ej., habón de 4 mm en vez de 3 mm) como categóricamente positivos	Inversa

Utilidad diagnóstica

La capacidad de una prueba de indicar la presencia o ausencia de enfermedad depende de características intrínsecas de la propia prueba y también de factores de la población a la que se aplica. Las PIE son excelentes para detectar anticuerpos IgE específicos de alimentos y, de ser negativas, es altamente probable que no existan y no se vayan a producir reacciones

alérgicas mediadas por anticuerpos IgE al alimento en cuestión (valor predictivo negativo, VPN, excelente). Sin embargo, esta conclusión, en el paciente individual, depende enormemente de la probabilidad previa de que exista una auténtica alergia, concepto comentado más adelante. Un resultado negativo no descarta la posibilidad de reacciones alérgicas mediadas por células o de intolerancia. Es importante tener en cuenta que la presencia de IgE contra un alimento indica sensibilización, pero no equivale a reacciones clínicas. Con frecuencia (~ 50%) existe sensibilización sin consecuencias clínicas y, por este motivo, la anamnesis es clave a la hora de seleccionar e interpretar correctamente las reacciones de la prueba. Por ejemplo, las pruebas cutáneas con cacahuete en la población general (sin seleccionarse por alergia) realizadas en EE. UU. mostraron que el 8% tenía una PIE positiva [24], mientras que los estudios poblacionales de alergia al cacahuete referida presentan una cifra aproximadamente del 0,8% de alérgicos [25]. Por tanto, en pacientes no seleccionados, podría concluirse que cerca del 90% de las pruebas positivas son «falsas positivas».

La sensibilidad y especificidad de una prueba nos informan sobre su capacidad de identificar un trastorno conocido. La sensibilidad es la proporción de pacientes con una enfermedad que dan positivo en la prueba y, para la alergia alimentaria mediada por IgE, la sensibilidad de la PIE suele ser elevada (> 80%). La especificidad es la proporción de personas sin el trastorno con un resultado negativo en la prueba y, en la alergia alimentaria mediada por IgE, la especificidad de la PIE es habitualmente menor que la sensibilidad, pero por lo general superior al 50% [12,26,27]. En la sensibilidad y especificidad influyen las propiedades intrínsecas de la prueba, pero la cuestión clínica relevante para el médico es la probabilidad de que un paciente tenga alergia alimentaria si la prueba es positiva (valor predictivo positivo, VPP) o no tenga alergia si la prueba es negativa (VPN). La precisión predictiva se ve afectada por la prevalencia del trastorno en la población estudiada (o cuando se aplica a un individuo, la probabilidad previa de que esa persona tenga el trastorno). En los estudios que emplean pacientes derivados a alergología con una mayor probabilidad de enfermedad y una definición de PIE positiva como aquella con un diámetro medio del habón igual o superior a 3 mm, las PIE tienen un VPN excelente (~ 90%), pero el VPP solo llega al 50% [12,26,27].

La definición empleada para indicar la positividad de la prueba (o grado de positividad) también afectará al VPP y VPN. Por ejemplo, un mayor tamaño de la prueba cutánea se correlaciona directamente con mayor cantidad de anticuerpos IgE y riesgo de reacciones clínicas. Así pues, si se analizan los tamaños de la prueba (en vez de limitarse a clasificarlos como positivos o negativos por un tamaño medio del habón de 3 mm), la sensibilidad y especificidad cambiarían con cada incremento del tamaño. Por lo general, como la definición de prueba positiva requiere un habón más grande, la especificidad aumenta y la sensibilidad disminuye. Se emplean curvas de receptor-operador para mostrar la asociación entre tamaño de la prueba

definida como positiva con la sensibilidad y especificidad que deben determinarse experimentalmente (fig. 21.1). El cuadrante superior izquierdo de la curva sería el punto en que podría lograrse la máxima sensibilidad y especificidad. Del mismo modo, a medida que aumenta el «valor de corte» para el positivo, el VPP también crece, mientras que el VPN se reduce simultáneamente. Puesto que estos índices de precisión predictiva son dependientes de la población, el valor predictivo disminuye (la enfermedad resulta sobrestimada) cuando los resultados obtenidos en un centro de referencia (prevalencia alta) se aplican a personas no seleccionadas. El uso de reactivos de concentraciones variables y la determinación de una concentración como criterio de valoración podrían añadir valor predictivo, pero es más laborioso y requiere más estudios [28].

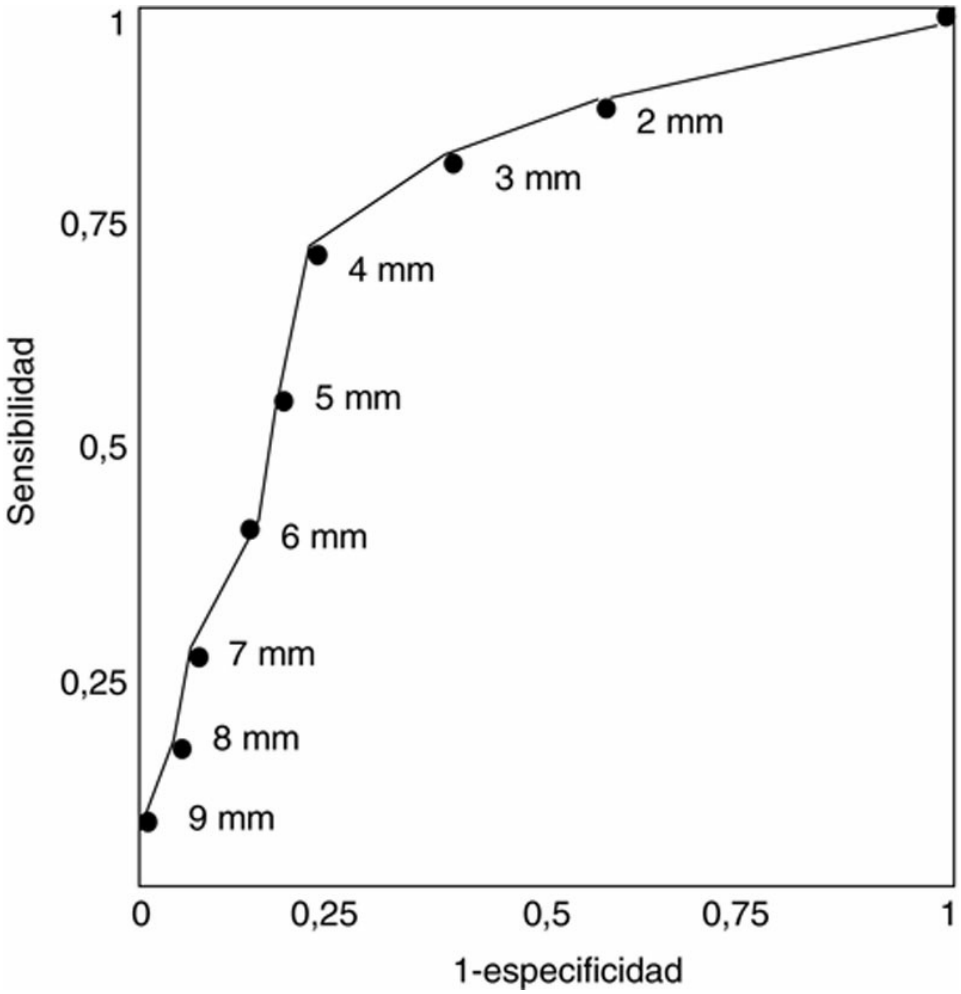


FIGURA 21.1 Curva receptor-operador de un experimento hipotético en el que se determinan la sensibilidad y especificidad de la PIE para distintos tamaños de habón. Cuando varios tamaños se consideran «valores de corte» positivos, hay una compensación entre sensibilidad y especificidad. El punto individual en el que ambas alcanzan el máximo es el más próximo a la esquina superior izquierda (4 mm en este ejemplo). Cuando el tamaño del habón llega a los 9 mm y los supera en este ejemplo, la especificidad es del 100% y cabe esperar que todos los pacientes reaccionen a ese alimento.

Otra forma de considerar el significado de una prueba es plantear la probabilidad de que una persona con alergia alimentaria tenga un resultado positivo comparada con la probabilidad de que alguien sin alergia alimentaria obtenga un resultado negativo. Esta razón se denomina cociente de verosimilitudes. Este cociente es independiente de la prevalencia poblacional, pero, si se usa para predecir alergia alimentaria, hay que conocer la probabilidad previa a la prueba en la persona (es decir, el impacto es similar a la prevalencia de la enfermedad en la población sobre el VPP y VPN). Si conocemos el cociente de verosimilitudes de una prueba cutánea y la probabilidad preprueba de alergia alimentaria, es posible calcular una probabilidad posprueba si se multiplica el cociente de verosimilitudes por la probabilidad previa a la prueba [29]. Aunque no contamos con datos específicos para la mayoría de los alimentos, el concepto es clínicamente crucial y subraya la importancia de una anamnesis exhaustiva. Consideremos, por ejemplo, tres personas: una sufrió tres reacciones alérgicas graves al huevo que precisaron adrenalina, otra tiene dermatitis atópica y carece de antecedentes de reacción al huevo, y la tercera a veces nota cefalea cuando come huevos. Todos los pacientes se someten a PIE para la clara de huevo y presentan un habón de 4 mm. El significado de un habón de 4 mm al huevo cuando ha habido anafilaxias de repetición a este alimento es que confirma la reactividad, porque la probabilidad preprueba es elevada. En un trastorno crónico como la dermatitis atópica, un habón de tamaño discreto puede reflejar reactividad clínica solo en cerca de la mitad de los pacientes (dependiendo también de la edad), y es posible que sea un positivo relevante en este caso, siendo necesaria su confirmación por otros medios. Con gran probabilidad, el resultado de la prueba en la situación de cefalea crónica no será clínicamente preocupante, ya que la probabilidad preprueba es prácticamente igual a cero. Volviendo al paciente con múltiples episodios de anafilaxia provocada por huevo, si no hubiera habón con este alimento, el clínico probablemente no se fiaría del resultado, porque la probabilidad preprueba es muy elevada, y la acción correcta sería repetir la prueba y plantear una PAO supervisada en caso de resultar negativa. Estos ejemplos ilustran la importancia de tener en cuenta la historia clínica a la hora de evaluar los resultados de la prueba. Es posible calcular los cocientes de verosimilitudes para tamaños progresivamente mayores del habón, que, a su vez, ayudan a mejorar la capacidad de predecir reacciones en varias situaciones clínicas, pero se necesitan más estudios que aporten datos fiables de un número elevado de alimentos [30]. Esos datos serían especialmente útiles para interpretar las pruebas cutáneas de alimentos con proteínas homólogas (v. capítulos 4 y 25) en personas que tienen una alergia clara a un miembro de un grupo de alimentos relacionados.

Algunos investigadores han observado que las PIE especialmente grandes podrían tener un valor predictivo positivo del 100%. Este concepto quedó demostrado en un estudio [30] que mostró que, en lactantes pequeños, las reacciones a huevo, leche y cacahuete se producirían con total certeza si el

tamaño del habón cutáneo era ≥ 8 mm para la leche de vaca y el cacahuete y ≥ 7 mm para el huevo. En este caso, el cociente de verosimilitudes aumentaba en paralelo al tamaño creciente de las pruebas cutáneas (cocientes de verosimilitudes superiores a 12,5 para los tres alérgenos con habones de 6 mm o más en la población de referencia). Este resultado tiene que ser replicado en otros estudios. Los investigadores [31] también evaluaron a niños de 4 meses a 19 años de edad remitidos por sospecha de alergia a frutos secos con una técnica de lanceta simple y extractos comerciales (excepto el fruto completo para sésamo y pistacho), y compararon los tamaños de las pruebas cutáneas con los resultados de las provocaciones alimentarias orales. Las provocaciones positivas se asociaban (> 95% de precisión) con tamaños del habón ≥ 8 mm para el anacardo, la avellana, la nuez y el sésamo. La correlación era mala en el caso de la almendra, el pistacho, la nuez pecana y la nuez de Brasil, aunque se evaluaron menos personas.

A la hora de considerar el uso clínico de los resultados de estos estudios, también es importante tener en cuenta las variables mencionadas anteriormente referentes al método de interpretación, dispositivo de la prueba cutánea, reactivos, población de estudio y demás. La tabla 21.2 resume los valores predictivos de pruebas cutáneas procedentes de estudios internacionales representativos [30,32-37]. Como indica esta tabla, las poblaciones eran diferentes, pero incluían varios grupos con una probabilidad previa de alergia elevada. Es importante destacar que los tamaños de pruebas cutáneas que reflejaban un «100% de especificidad», o valor diagnóstico, variaban según el estudio. La utilidad clínica de las PIE alcanza el máximo cuando en la interpretación se utilizan los tamaños de habón de dos puntos de decisión: uno con alto VPN y otro con VPP elevado. Si se consideran conjuntamente, podría disminuir la necesidad de evaluaciones adicionales (p. ej., PAO).

Tabla 21.2

Valor predictivo de las pruebas cutáneas según distintos estudios.

Alérgeno	Edad	Habón de la prueba cutánea (mm)	Probabilidad de reacción/tasas de reacción	Comentarios	Referencia bibliográfica
Leche	Mediana: 3 años	8	- 100	Australia, derivados por sospecha de alergia, técnica con lanceta, extractos comerciales, diámetro del habón, PAO abierta	30
	Edad < 2 años	6	- 100	Como el anterior	
	Mediana: 3 años	0	- 15	Como el anterior	
	Mediana: 22 meses	12,5	95	Alemania, todas PAO, sospecha de alergia, DA en el 87%, alimentos frescos, diámetro medio del habón, técnica con lanceta	32
Huevo	Media: 5 años	0	20	EE. UU., niños sin reacciones recientes al huevo e IgE sérica típicamente < 2,5 kUI/l, aguja bifurcada, extracto comercial, tamaño medio del habón	33
		3	50	Como el anterior	
		9	90	Como el anterior	
	Mediana: 3 años	7	- 100	Australia, derivados por sospecha de alergia, técnica con lanceta, extractos comerciales, diámetro del habón, PAO abierta	30
	Edad < 2 años	5	- 100	Como el anterior	
	Mediana: 22 meses	13	95	Alemania, todas PAO, sospecha de alergia, alimentos frescos, diámetro medio del habón, técnica con lanceta	32
	Edad < 16 años	9	95	España, diagnóstico previo de alergia al huevo, extracto, lanceta, diámetro medio	34
Cacahuete	Mediana: 3 años	8	- 100	Australia, derivados por sospecha de alergia, técnica con lanceta, extractos comerciales, diámetro del habón, PAO abierta	30
	Edad < 2 años	4	- 100	Como el anterior	
	Media: 7 años	8	- 95	Reino Unido, sospecha de alergia mixta, 1-16 años de edad, técnica con lanceta, extracto, diámetro más grande	35
		3	- 50	Como el anterior	
		0	- 13	Como el anterior	
	Mediana: 40 meses	3	- 15	Australia, sensibilizados pero sin ingesta, extracto, lanceta, diámetro medio	36
		7	- 50		
		13	- 95		

DA, dermatitis atópica; PAO, provocación alimentaria oral.

Riesgos de las pruebas intraepidérmicas

Las PIE se consideran típicamente de bajo riesgo, porque la exposición al alérgeno es minúscula y las reacciones alérgicas sistémicas generalizadas son infrecuentes [6]. En la revisión de una base de datos de 34.905 pruebas cutáneas de alimentos en 1.138 pacientes, la tasa de reacciones sistémicas fue del 0,008% y no hubo reacciones graves [38]. Devenney et al. [39] identificaron seis lactantes con reacciones generalizadas, cifra que se traduce en una tasa de 521 por 100.000 niños evaluados o 6.522 por 100.000 lactantes estudiados. Todas las reacciones identificadas se produjeron en lactantes menores de 6 meses de edad, y en las pruebas se utilizaron alimentos frescos en vez de extractos. Sin duda, las pruebas intraepidérmicas con extractos frescos conllevan aparentemente más riesgos [40]. Hay un fallecimiento asociado a las pruebas de función cutánea: un adulto con alergia alimentaria y asma con agravamiento reciente fue sometido a una prueba con 90 alimentos a la vez y sufrió una parada respiratoria mortal [41]. Por lo general, estos estudios respaldan la idea de que las PIE tienen un riesgo bajo, pero hay que ser cautelosos en los lactantes, con el uso de extractos no diluidos, y evitar un número excesivo de pruebas. El médico que realiza pruebas de alergia tiene que ser consciente del riesgo de anafilaxia, bajo, pero posible, y estar preparado para identificar y tratar las reacciones. Las pruebas cutáneas intradérmicas de alergia con extractos alimentarios tienen una tasa inaceptablemente alta de falsos positivos, se han asociado con reacciones sistémicas, anafilaxias mortales incluidas, y no deben utilizarse [1,42].

Ventajas e inconvenientes de las pruebas cutáneas y posibilidades diagnósticas futuras

Una revisión bibliográfica reciente que evaluó las PIE y concentraciones séricas de IgE específica de alimentos comparándolas con los resultados de PAO concluyó que los dos tipos de pruebas tienen una utilidad diagnóstica similar [43]. No obstante, está claro que existen situaciones en las que una prueba es positiva y otra negativa [44]. Hay varios motivos para esta discrepancia, incluidos errores técnicos y distintos alérgenos representados en formatos de prueba diferentes. Como se ha descrito en las pruebas con venenos [45], quizás sea prudente realizar IgE sérica y PIE de un alimento para mejorar la sensibilidad cuando la sospecha de reacciones es elevada en la anamnesis. Además, se ha planteado que, si la sospecha de alergia es alta y la PIE con extracto comercial de alimento es negativa, se podría repetir la PIE con un extracto fresco del mismo alimento antes de pasar a la PAO. Presumiblemente, la segunda PIE será más sensible, porque contiene las proteínas lábiles, a diferencia de los extractos comerciales, y también pueden estar presentes proteínas que tal vez se perdieron durante la extracción acuosa del proceso de producción del extracto comercial [46]. Por ejemplo, Hauswirth y Burks [47] describieron un paciente con shock anafiláctico causado por plátano cuya prueba cutánea con extracto comercial era positiva, y negativa si se usaba el alimento fresco. Otro ejemplo es que los alérgenos

oleosos del sésamo no siempre están bien representados en extractos acuosos. Recientemente, una prueba de contacto con aceite de sésamo demostró que salvaba esta limitación en algunos casos [48]. La alergia a carne de mamíferos causada por reactividad a galactosa-α-1,3 galactosa puede precisar pruebas con carne fresca, análisis séricos contra el residuo α-gal, o pruebas cutáneas al cetuximab, que tiene el mismo residuo de azúcar [49,50].

Las pruebas *in vitro* para detectar anticuerpos IgE séricos específicos de alimentos también son muy sensibles y específicas, pero quizás no muestren el mismo perfil de alérgenos que las pruebas cutáneas. Así pues, las pruebas pueden usarse de forma complementaria en caso necesario. Por ejemplo, Knight et al. [33] realizaron provocaciones con huevo a niños cuando sus concentraciones séricas de IgE contra la clara de huevo eran favorables, aproximadamente al 50%, de tener éxito en la PAO, alrededor de 2 kUI/l por ejemplo. El tamaño del habón en la PIE con extracto comercial de huevo se correlacionaba con el resultado de las provocaciones alimentarias orales: el 20% de los niños con pruebas cutáneas negativas reaccionaron a la PAO, mientras que esta cifra ascendía al 90% con un tamaño de habón de 9 mm.

Las mejoras futuras en la precisión diagnóstica de las PIE requerirán más estudios para caracterizar con mayor precisión la utilidad de la prueba en la variedad de la enfermedad, edades de pacientes y tipos de alimentos. Es necesario estandarizar los extractos comerciales, pero el desarrollo de extractos mediante bioingeniería o componentes extraídos también podría ser beneficioso. Los resultados de la prueba actualmente no se correlacionan bien con la gravedad de una reacción o el grado de sensibilidad del paciente, pero el diagnóstico mediante proteínas específicas a las que la unión de IgE se asocia con reacciones graves podría permitir en el futuro un diagnóstico más sensible y específico con mayor valor predictivo respecto a la gravedad [51-54].

Acciones diagnósticas adicionales antes de las provocaciones alimentarias orales

Una PAO determina si un alimento específico desencadena la enfermedad, pero es laboriosa y tiene sus riesgos. Por tanto, se realizan otras acciones diagnósticas para determinar si una PAO sería útil y, de ser así, antes de proceder se sopesarían los riesgos y beneficios. Es necesario tener en cuenta los antecedentes del paciente, resultados de pruebas, inmunopatología del trastorno sospechado, exploración física y resultados de las dietas de eliminación con el fin de establecer un diagnóstico y determinar si la PAO es necesaria para el diagnóstico [55]. El capítulo 24 se ocupa con más detalle de estas acciones diagnósticas. La información específica sobre pruebas diagnósticas tales como determinación e interpretación de IgE sérica (v. capítulos 8 y 20) y la prueba de parche atópico (v. capítulo 22) se describen en otras partes del texto. En esta nos centraremos en los componentes específicos de la anamnesis y exploración física que resultan importantes para diagnosticar alergia alimentaria. Se explicarán la utilidad y las limitaciones de los diarios de dietas y las dietas de eliminación. Por último, revisaremos las decisiones sobre la realización de PAO y el tipo de PAO. El capítulo 23 ofrece detalles concretos sobre las dietas de eliminación y realización de PAO.

Anamnesis y exploración física

La anamnesis y exploración física se realizan antes de seleccionar cualquier prueba diagnóstica. El clínico tiene que considerar a partir de la anamnesis si el motivo de consulta está probablemente asociado a alergia, intolerancia o efectos tóxicos de alimentos, o no relacionado en absoluto con estos. Además, al clínico le interesa generar una evaluación *a priori* de la posibilidad de que los alimentos estén implicados, cuáles de ellos, y si la fisiopatología está relacionada con una reacción de hipersensibilidad mediada por anticuerpos IgE, mediada por células, o una combinación de ambas. La exploración física puede confirmar dermatitis atópica, problemas de crecimiento, urticaria y otros síntomas de enfermedad atópica, o bien descartarlos. Una anamnesis exhaustiva debe centrarse en lo siguiente: síntomas atribuidos a la ingesta del alimento (tipo, agudos frente a crónicos), alimentos implicados, constancia de las reacciones, cantidad de alimento necesaria para provocar síntomas, tiempo entre ingesta e inicio de los síntomas, última reacción/patrones de reacción, forma en que se preparó el alimento (crudo, cocinado), posible contaminación con alérgenos conocidos y actividades asociadas que pudieran estar implicadas (p. ej., ejercicio, consumo de alcohol). La importancia de estas preguntas, obvia en muchas de ellas, deriva de varias observaciones sobre las reacciones alérgicas alimentarias. Por ejemplo, las reacciones siempre iguales suscitan la probabilidad previa de que un alimento sospechoso sea causal. Si un alimento dado casi nunca es parte de la dieta, será el responsable con más probabilidad que otro consumido con frecuencia. Las proteínas pueden alterarse durante el cocinado y provocar variaciones en la reacción. En ocasiones es necesario ingerir una cantidad bastante grande del alimento para que aparezca la reacción, o bien tienen que sumarse actividades complementarias, como ejercicio o consumo de medicamentos [1,6,55,56]. Una persona con alergia previa conocida podría haber reaccionado a una contaminación del alimento con un alérgeno conocido en vez de desarrollar una alergia nueva, de modo que es necesario inquirir exhaustivamente. Los detalles de la ingesta en ocasiones aportan matices importantes. Consideremos, por ejemplo, una reacción alérgica a la ingesta de pescado en una persona cuyas reacciones alérgicas a este alimento no han sido constantes. El atún y el salmón enlatados son tolerados típicamente por aquellos que reaccionan al pescado no enlatado, aunque también se ha descrito alergia al atún enlatado [57]. Los distintos métodos de preparación del pescado (p. ej., enlatado, fritura o ingesta en crudo) pueden tener resultados diferentes respecto a la capacidad alérgena de las proteínas en los variados tipos de pescado [58]. El uso de antiácidos (medicamentos concomitantes) puede reducir la digestión y provocar reacciones a pesar de una tolerancia previa [59]. Es posible que la parte del pescado consumida tenga concentraciones distintas del alérgeno principal, de modo que el músculo oscuro o rojo tal vez carezca del alérgeno, comparado con el blanco

[60,61]. Por último, la alergia a parásitos del pescado, específicamente a *Anisakis simplex*, representa otro posible factor de confusión diagnóstico [62-65]. Es necesaria una anamnesis exhaustiva para abordar correctamente estas posibilidades.

Resulta conveniente, y posiblemente bastante revelador, pedir al paciente que lleve un diario de síntomas y anote los alimentos que consume con y sin síntomas, y que recoja también las etiquetas de ingredientes de los alimentos tomados. Por ejemplo, puede reseñar las comidas y tentempiés de 3-7 días en una tabla, que muestre la hora de la ingesta, la cantidad ingerida, las marcas, los métodos de preparación y los síntomas. No se ha evaluado la precisión y utilidad diagnóstica de esos registros [1]. Para mejorar la calidad de la información, hay que recordar a pacientes/familias que registren todos los alimentos y fármacos consumidos, ya que quizás se olviden de bebidas, tentempiés, medicamentos y condimentos. La información recogida en la anamnesis general, exploración física y registros de dieta se usa para determinar la mejor modalidad diagnóstica o bien lleva a descartar el problema solo con la anamnesis.

En caso de reacciones agudas tras la ingesta aislada de un alimento concreto con síntomas clásicos de alergia alimentaria, como urticaria aguda o anafilaxia, la anamnesis puede implicar claramente a un alimento determinado y un análisis positivo de IgE confirmaría el diagnóstico y excluiría la necesidad de PAO. En las reacciones agudas a un alimento para el que se ha detectado IgE, la eliminación no se considera diagnóstica, sino que tiene un fin terapéutico. Si la ingesta fue de varios alimentos y no queda claro el causal (p. ej., una preparación con cinco ingredientes), la anamnesis puede ayudar a eliminar alguno de ellos. Por ejemplo, los alimentos consumidos a menudo sin síntomas se descartan por lo general como posibles desencadenantes en la evaluación de síntomas asociados con reacciones agudas. Los análisis de anticuerpos IgE específicos de alimentos pueden ayudar a estrechar aún más las posibilidades.

Dietas de eliminación diagnóstica

En los trastornos crónicos, como dermatitis atópica, gastroenteropatías eosinófilas y asma, es más difícil señalar el alimento o alimentos causales [2,66]. La anamnesis es útil, pero, como estos trastornos cursan con períodos de estabilidad y recaídas, y por las limitaciones de las pruebas de laboratorio diagnósticas, son frecuentes las asociaciones falsas con ingesta de alimentos. La evaluación de estos trastornos puede requerir un período de eliminación dietética para observar si se resuelven los síntomas. Este período de dieta de prueba exige seleccionar los alimentos que se eliminarán (basándose habitualmente en la anamnesis, resultados de pruebas, epidemiología del trastorno, etc.). La dieta de prueba puede verse empañada si se realizan a la vez otros tratamientos (p. ej., corticoides para trastornos digestivos eosinófilos, mejor régimen de cuidados de la dermatitis atópica). Por tanto, suele resultar prudente cambiar las variables de una en una. Los síntomas crónicos deberían resolverse durante un período de eliminación y, si lo hacen, pueden ser necesarias las PAO para determinar qué alimentos estaban causando esos síntomas crónicos. Si los síntomas no se resuelven, los alimentos eliminados no son la causa. La eliminación de alimentos para los que se demuestran anticuerpos IgE, pero no se observan reacciones agudas, conlleva el riesgo de pérdida de un estado de desensibilización, de modo que la reintroducción posterior desencadenará reacciones agudas más evidentes (p. ej., urticaria, anafilaxia) [67,68]. La frecuencia de este problema es desconocida y la duración de la eliminación necesaria para obviarlo no está clara actualmente, pero hay que considerar este riesgo en las decisiones de iniciar dietas de prueba. El capítulo 23 ofrece más detalles sobre las dietas de eliminación.

Provocaciones alimentarias orales

Las PAO se realizan habitualmente con el fin de identificar un alimento causal cuando la alergia no ha quedado clara por otros medios (p. ej., las pruebas resultan contradictorias o irrelevantes), vigilar la resolución de una alergia, o para investigación. Por lo general, la PAO es la única manera de evaluar trastornos o quejas cuando las pruebas complementarias son irrelevantes. Por ejemplo, la evaluación de reacciones a colorantes y conservantes alimentarios suele requerir PAO. Del mismo modo, los pacientes pueden atribuir un sinfín de problemas médicos a la ingesta de alimentos en trastornos cuya fisiopatología no se ha demostrado que esté ligada a la alergia alimentaria (p. ej., artritis, cansancio, problemas de conducta). En todas las circunstancias que constan de síntomas crónicos, la PAO es capaz de revelar o descartar relaciones con alimentos. Estas determinaciones son cruciales, porque los pacientes pueden llevar a cabo alteraciones innecesarias de la dieta con consecuencias nutricionales y sociales [69,70]. Globalmente, el abordaje diagnóstico en los trastornos crónicos, en los que las pruebas diagnósticas más sencillas tienen una utilidad limitada, requiere dietas de eliminación y PAO para confirmar las asociaciones sospechadas.

La decisión de realizar una PAO cuando hay indicios a favor de una alergia exige considerar el riesgo, la necesidad nutricional y social, y otros factores. Si se realiza de forma correcta, la técnica es segura por lo general [71]. Los aspectos que hay que tener en cuenta en la decisión de llevar a cabo una provocación alimentaria oral y las características de la misma (p. ej., abierta, enmascaramiento simple o doble) están resumidos en la tabla 21.3. Las pruebas diagnósticas revisadas en este capítulo y otros, los resultados de las dietas de eliminación y los antecedentes son esenciales en la toma de decisiones. En determinadas circunstancias, las provocaciones alimentarias orales son opcionales o están contraindicadas. Una anafilaxia grave por una sola ingesta, con un análisis positivo de anticuerpos IgE específicos del alimento causal, es un ejemplo de contraindicación relativa de la provocación alimentaria oral. Por otra parte, en algunos casos, incluso un paciente con estos antecedentes tan convincentes podría precisar una provocación; por ejemplo, si ha pasado el tiempo necesario y los hallazgos de laboratorio respaldan la posibilidad de que se haya desarrollado tolerancia. Si el alimento eliminado no es importante desde una perspectiva nutricional o social (p. ej., la carambola, una fruta tropical), la provocación no sería necesaria. Esto mismo se aplica también en el caso de eliminar varios miembros de una familia de alimentos, pero cuando ese grupo no es una parte fundamental de la dieta (p. ej., eliminación de todos los frutos secos ante la certeza de alergia a uno de ellos). La evaluación de la anamnesis y resultados de pruebas permite valorar la probabilidad de que se tolere una provocación. La decisión de realizarla varía según las preferencias del paciente y la opinión del

médico. Por ejemplo, un riesgo de reacción estimado en el 80% para el cacahuete en un niño de 2 años no tiene tanta probabilidad de generar la decisión de proceder a la provocación como sería en caso de un adolescente de 16. Globalmente, hay que considerar distintos aspectos sociales y de seguridad.

Tabla 21.3

Aspectos que hay que tener en cuenta para realizar la provocación alimentaria oral.

Categoría	Variables	Factores
Indicación de la provocación	Probabilidad de reacciones (riesgos)	Anamnesis, exploración física, resultados de pruebas, naturaleza del alérgeno, evolución natural de la enfermedad
	Necesidades (beneficios)	Sociales Nutricionales
Tipo de provocación	Abierta	Evaluación de numerosos alimentos, trastornos con síntomas objetivos, sesgos permitidos
	Simple ciega	Menos vulnerable a los sesgos que la abierta
	PAODCCP	Mínima vulnerabilidad a los sesgos, abordaje más determinante ante síntomas subjetivos
Localización de la provocación	Domicilio	Adición de alimentos en trastornos crónicos o de conducta sin riesgo de reacciones agudas/graves
	Consulta	Provocaciones con riesgo bajo de reacciones graves
	Hospital/UCI	Provocaciones que tienen más probabilidades de provocar reacciones necesitadas de intervención médica

PAODCCP, provocación alimentaria oral doble ciega, controlada con placebo; UCI, unidad de cuidados intensivos.

Hay tres modos principales de realizar PAO, y su elección depende de varias consideraciones [72-75]. Las provocaciones pueden ser «abiertas», cuando el paciente ingiere el alimento en su forma natural, «simple ciega», cuando el alimento está enmascarado y el paciente desconoce si la sustancia de la prueba contiene el alimento en cuestión, y PAODCCP, en la que ni el paciente ni el médico saben qué provocaciones contiene el alimento [55]. En los dos últimos formatos, el alimento debe estar escondido de alguna manera, como inmerso en otra sustancia o en cápsulas opacas. Cuando la provocación se realiza para investigar, la PAODCCP es la modalidad preferida, porque es la que menos posibilidad tiene de sesgos por parte del paciente o del médico que debe vigilar los síntomas. Las tasas de falsos positivos y falsos negativos de la PAODCCP, basadas principalmente en estudios de niños con dermatitis atópica, son del 0,7 y el 3,2%, respectivamente [76,77]. Como el alimento está enmascarado, a veces resulta difícil introducir raciones de tamaño normal de alimentos en su estado natural. Para ayudar a descartar falsos negativos, se ha propuesto hace tiempo incluir una ingesta abierta con supervisión de una ración normal del alimento puesto a prueba preparado de la manera habitual después de todas las PAODCCP negativas [77]. Aumentar el número de provocaciones (más placebo y alimentos auténticos) ayuda a disminuir la

posibilidad de asociaciones aleatorias, pero esta es una estrategia muy laboriosa [78,79].

Hay varios factores que inclinan la balanza en la elección del tipo de provocación, y la PAODCCP, una modalidad laboriosa, no siempre es la primera opción. Aunque la provocación abierta tiene más riesgo de sesgos, es fácil de realizar, porque no se necesita una preparación especial para enmascarar el alimento. Así, si el paciente tolera la ingesta del alimento, no hay problemas de sesgos. Solo si aparecen síntomas, especialmente subjetivos, se consideran los posibles sesgos. Por tanto, las provocaciones abiertas son una buena opción de evaluación cuando se están valorando varios alimentos y, si un alimento se tolera, no se precisa nada más. Si hay reacción a la provocación abierta usada en el entorno clínico y existen dudas de que la reacción no sea fisiológica, puede alterarse el formato para incluir enmascaramiento y controles. Las provocaciones ciegas simples ayudan a reducir el sesgo del paciente y serían un modo de aumentar la eficiencia (porque no siempre es necesario un segundo brazo placebo). El capítulo 23 presenta más información sobre las PAO.

Resumen

Las pruebas *in vivo* son herramientas fundamentales en el arsenal con que cuenta el médico para diagnosticar reacciones alimentarias adversas. La anamnesis, quizás complementada con registros de dieta, es la pieza clave del diagnóstico. Las pruebas cutáneas son seguras, rentables y, si se realizan e interpretan correctamente, muy informativas respecto al diagnóstico de trastornos mediados por anticuerpos IgE. Las dietas de eliminación pueden aportar indicios de presunción de enfermedad alimentaria. Las PAO son la prueba más definitiva para la confirmación final de estos trastornos. Aunque las provocaciones alimentarias orales son laboriosas y pueden provocar reacciones graves, es posible realizarlas con seguridad y eficiencia con la preparación adecuada, y siguen siendo la referencia diagnóstica en entornos clínicos y de investigación.

Bibliografía

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6 Suppl):S1–S58.
2. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):3–20.
3. Henzgen M, Ballmer-Weber BK, Erdmann S, et al. Skin testing with food allergens. Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Physicians' Association of German Allergologists (ADA) and the Society of Pediatric Allergology (GPA) together with the Swiss Society of Allergology. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(11):983–988.
4. Blackley C. *Hay Fever: Its Causes, Treatment and Effective Prevention, Experimental Researches*. 2nd edn London: Balliere; 1880.
5. Lewis T, Grant R. Vascular reactions of the skin to injury. *Heart*. 1924;11:209–265.
6. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(3 Suppl. 3):S1–S148.
7. American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI). The use of standardized allergen extracts. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(5):583–586.
8. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Position paper: allergen standardization and skin tests. *Allergy*. 1993;48(14 Suppl.):48–82.
9. Hefle SL, Helm RM, Burks AW, Bush RK. Comparison of commercial peanut skin test extracts. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95(4):837–842.
10. Herian AM, Bush RK, Taylor SL. Protein and allergen content of commercial skin test extracts for soybeans. *Clin Exp Allergy*. 1992;22:461–468.
11. Asero R. Detection and clinical characterization of patients with oral allergy syndrome caused by stable allergens in Rosaceae and nuts. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83(5):377–383.
12. Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, Ansaloni R, Magri GC. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83:683–690.
13. Dreborg S. Skin tests in the diagnosis of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 1995;6(Suppl. 8):38–43.
14. Begin P, Des RA, Nguyen M, Masse MS, Paradis J, Paradis L. Freezing does not alter antigenic properties of fresh fruits for skin testing in

patients with birch tree pollen-induced oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(6):1624–1626.
15. Dreborg S. Diagnosis of food allergy: tests in vivo and in vitro. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12(Suppl. 14):24–30.
16. Kumar MN, Babu BN, Venkatesh YP. Higher histamine sensitivity in non-atopic subjects by skin prick test may result in misdiagnosis of eggplant allergy. *Immunol Invest*. 2009;38(1):93–103.
17. Kelso JM, Lin FL. Skin testing for scombroid poisoning. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103(5):447.
18. Nelson HS, Rosloniec DM, McCall LI, Ikle D. Comparative performance of five commercial prick skin test devices. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92(5):750–756.
19. Nelson HS, Knoetzer J, Bucher B. Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97(2):596–601.
20. Menardo JL, Bousquet J, Rodiere M, Astruc J, Michel FB. Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;75(6):646–651.
21. Skassa-Brociek W, Manderscheid JC, Michel FB, Bousquet J. Skin test reactivity to histamine from infancy to old age. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80(5):711–716.
22. Carr WW, Martin B, Howard RS, Cox L, Borish L. Comparison of test devices for skin prick testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(2):341–346.
23. Sicherer SH, Eggleston PA. EMLA cream for pain reduction in diagnostic allergy skin testing: effects on wheal and flare responses. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;78(1):64–68.
24. Arbes Jr SJ, Gergen PJ, Elliott L, Zeldin DC. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(2):377–383.
25. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1322–1326.
26. Eigenmann PA, Sampson HA. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 1998;9(4):186–191.
27. Majamaa H, Moisio P, Holm K, Kautiainen H, Turjanmaa K. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy*. 1999;54(4):346–351.
28. Tripodi S, Businco AD, Alessandri C, Panetta V, Restani P, Matricardi PM. Predicting the outcome of oral food challenges with hen's egg through skin test end-point titration. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(8):1225–1233.
29. Fagan TJ. Letter: nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med*. 1975;293(5):257.

30. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(11):1541–1546.
31. Ho MH, Heine RG, Wong W, Hill DJ. Diagnostic accuracy of skin prick testing in children with tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1506–1508.
32. Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, et al. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(9):1220–1226.
33. Knight AK, Shreffler WG, Sampson HA, et al. Skin prick test to egg white provides additional diagnostic utility to serum egg white-specific IgE antibody concentration in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(4):842–847.
34. Dieguez MC, Cerecedo I, Muriel A, et al. Utility of diagnostic tests in the follow-up of egg-allergic children. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(10):1575–1584.
35. Roberts G, Lack G. Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1291–1296.
36. Johannsen H, Nolan R, Pascoe EM, et al. Skin prick testing and peanut-specific IgE can predict peanut challenge outcomes in preschool children with peanut sensitization. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(7):994–1000.
37. Wainstein BK, Studdert J, Ziegler M, Ziegler JB. Prediction of anaphylaxis during peanut food challenge: usefulness of the peanut skin prick test (SPT) and specific IgE level. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(4 Pt. 1):603–611.
38. Codreanu F, Moneret-Vautrin DA, Morisset M, et al. The risk of systemic reactions to skin prick-tests using food allergens: CICBAA data and literature review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2006;38(2):52–54.
39. Devenney I, Falth-Magnusson K. Skin prick tests may give generalized allergic reactions in infants. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;856(Pt. 1):457–460.
40. Pitsios C, Dimitriou A, Kontou-Fili K. Allergic reactions during allergy skin testing with food allergens. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2009;41(4):126–128.
41. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(6):1129–1136.
42. Sampson HA, Rosen JP, Selcow JE, et al. Intradermal skin tests in the diagnostic evaluation of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(3):714–715.
43. Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *J Am Med Assoc*. 2010;303(18):1848–1856.

44. Sicherer SH, Wood RA, Stablein D, et al. Immunologic features of infants with milk or egg allergy enrolled in an observational study (Consortium of Food Allergy Research) of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):1077–1083.
45. Moffitt JE, Golden DB, Reisman RE, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(4):869–886.
46. Leduc V, Moneret-Vautrin DA, Tzen JT, Morisset M, Guerin L, Kanny G. Identification of oleosins as major allergens in sesame seed allergic patients. *Allergy*. 2006;61(3):349–356.
47. Hauswirth DW, Burks AW. Banana anaphylaxis with a negative commercial skin test. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(3):632–633.
48. Alonzi C, Campi P, Gaeta F, Pineda F, Romano A. Diagnosing IgE-mediated hypersensitivity to sesame by an immediate-reading "contact test" with sesame oil. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(6):1627–1629.
49. Commins SP, James HR, Kelly LA, et al. The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(5):1286–1293.
50. Jacquenet S, Moneret-Vautrin DA, Bihain BE. Mammalian meat-induced anaphylaxis: clinical relevance of anti-galactose-alpha-1,3-galactose IgE confirmed by means of skin tests to cetuximab. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3):603–605.
51. Shreffler WG, Beyer K, Chu TH, Burks AW, Sampson HA. Microarray immunoassay: association of clinical history, in vitro IgE function, and heterogeneity of allergenic peanut epitopes. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(4):776–782.
52. Astier C, Morisset M, Roitel O, et al. Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):250–256.
53. Schocker F, Luttkopf D, Scheurer S, et al. Recombinant lipid transfer protein Cor a 8 from hazelnut: a new tool for in vitro diagnosis of potentially severe hazelnut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):141–147.
54. Asero R, Jimeno L, Barber D. Component-resolved diagnosis of plant food allergy by SPT. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2008;40(4):115–121.
55. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6 Suppl):S365–S383.
56. American College of Allergy, Asthma, & Immunology Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(3 Suppl. 2):S1–S68.
57. Kelso JM, Bardina L, Beyer K. Allergy to canned tuna. *J Allergy Clin*

Immunol. 2003;111(4):901.
58. Chatterjee U, Mondal G, Chakraborti P, Patra HK, Chatterjee BP. Changes in the allergenicity during different preparations of Pomfret, Hilsa, Bhetki and mackerel fish as illustrated by enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblotting. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;141(1):1–10.
59. Untersmayr E, Poulsen LK, Platzer MH, et al. The effects of gastric digestion on codfish allergenicity. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(2):377–382.
60. Lim DL, Neo KH, Goh DL, Shek LP, Lee BW. Missing parvalbumin: implications in diagnostic testing for tuna allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(4):874–875.
61. Kobayashi A, Tanaka H, Hamada Y, Ishizaki S, Nagashima Y, Shiomi K. Comparison of allergenicity and allergens between fish white and dark muscles. *Allergy*. 2006;61(3):357–363.
62. Asturias JA, Eraso E, Moneo I, Martinez A. Is tropomyosin an allergen in Anisakis? *Allergy*. 2000;55(9):898–899.
63. Sastre J, Lluch-Bernal M, Quirce S, et al. A double-blind, placebo-controlled oral challenge study with lyophilized larvae and antigen of the fish parasite, Anisakis simplex. *Allergy*. 2000;55(6):560–564.
64. Baeza ML, Rodriguez A, Matheu V, et al. Characterization of allergens secreted by Anisakis simplex parasite: clinical relevance in comparison with somatic allergens. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(2):296–302.
65. Daschner A, Pascual CY. Anisakis simplex: sensitization and clinical allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(3):281–285.
66. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(3 Pt. 2):S114–S122.
67. Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy*. 2006;61(3):370–374.
68. David TJ. Anaphylactic shock during elimination diets for severe atopic dermatitis. *Arch Dis Child*. 1984;59:983–986.
69. Roesler TA, Barry PC, Bock SA. Factitious food allergy and failure to thrive. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1994;148(11):1150–1155.
70. Sicherer SH, Noone SA, Muñoz-Furlong A. The impact of childhood food allergy on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87(6):461–464.
71. Mankad VS, Williams LW, Lee LA, LaBelle GS, Anstrom KJ, Burks AW. Safety of open food challenges in the office setting. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(5):469–474.
72. Sicherer SH. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol*. 1999;10(4):226–234.
73. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, et al. Double-blind, placebo-

controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82:986–997.
74. Niggemann B, Rolinck-Werninghaus C, Mehl A, Binder C, Ziegert M, Beyer K. Controlled oral food challenges in children—when indicated, when superfluous? *Allergy*. 2005;60(7):865–870.
75. Bindslev-Jensen C. Standardization of double-blind, placebo-controlled food challenges. *Allergy*. 2001;56(Suppl. 67):75–77.
76. Caffarelli C, Petroccione T. False-negative food challenges in children with suspected food allergy. *Lancet*. 2001;358(9296):1871–1872.
77. Sampson HA. Use of food-challenge tests in children. *Lancet*. 2001;358(9296):1832–1833.
78. Briggs D, Aspinall L, Dickens A, Bindslev-Jensen C. Statistical model for assessing the proportion of subjects with subjective sensitisations in adverse reactions to foods. *Allergy*. 2001;56(Suppl. 67):83–85.
79. Chinchilli VM, Fisher L, Craig TJ. Statistical issues in clinical trials that involve the double-blind, placebo-controlled food challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(3):592–597.

22

Pruebas de parche atópico en las alergias alimentarias

Von Ta

Kari Nadeau *Division of Immunology and Allergy, Stanford Medical School, Stanford, CA, USA*

Conceptos clave

- Además de la IgE específica sérica y las pruebas intraepidérmicas (PIE), la prueba de parche atópico (PPA) puede ser útil ante situaciones diagnósticas poco claras y discrepantes.
- La PPA representa una forma posible de diagnosticar reacciones alérgicas de tipo demorado.
- La relevancia clínica de una PPA positiva aún tiene que ser demostrada mediante definiciones de resultados estandarizadas.
- Las PPA se han aplicado a trastornos asociados a IgE (dermatitis atópica y esofagitis eosinófila alérgica) y no asociados a IgE (síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias [SECPPA]).
- La prueba diagnóstica de referencia ante la sospecha de alergia alimentaria sigue siendo la provocación alimentaria oral doble ciega, controlada con placebo (PAODCCP) oral.

Introducción

La prueba de parche atópico (PPA) para los alimentos es otro tipo de prueba cutánea consistente en la aplicación tópica de una solución con un alimento sobre la piel durante 48 y 72 h, y tiene como objetivo provocar respuestas inmunitarias mediadas por células tras un contacto prolongado de la piel con los alérgenos. La PPA con alérgenos alimentarios puede ser útil en casos de eccema atópico persistente moderado o grave con factores desencadenantes desconocidos. Es posible que la PPA identifique pacientes con sensibilidad alimentaria a pesar de IgE específica negativa; no obstante, la anamnesis y los síntomas deberían usarse junto con cualquier resultado de PPA antes de proceder a modificar el tratamiento del paciente. En el momento actual no hay reactivos, métodos de aplicación ni directrices estandarizados para la interpretación. En el diagnóstico de alergia alimentaria no mediada por IgE se necesitan más estudios para determinar la relevancia de las PPA.

Historia

El primer estudio experimental sobre pruebas de parche fue publicado en 1937 por Rostenberg y Sulzberger y, en 1982, Mitchell et al. demostraron la aparición de reacciones cutáneas en pacientes con dermatitis atópica al aplicar aeroalérgenos o alérgenos alimentarios [1]. Posteriormente, un grupo finlandés describió la posible relevancia de la PPA en la alergia alimentaria [2]. Los autores propusieron que las pruebas intraepidérmicas (PIE) y la IgE específica podrían reflejar las reacciones clínicas precoces al alimento responsable (síntomas clínicos en las primeras 2 h), mientras que es posible que la PPA tenga capacidad predictiva respecto a las reacciones clínicas tardías en una provocación alimentaria oral doble ciega, controlada con placebo (PAODCCP), oral [2-5].

Un problema global es que los estudios anteriores sobre PPA con alimentos han sido realizados mayormente en lactantes y niños, porque la alergia alimentaria es más prevalente en estas edades. No hay límite de edad para realizar PPA y muchos estudios se han llevado a cabo en lactantes a partir de 3 meses [6], pero la utilidad de la PPA parece ser máxima en niños menores de 2 años [7].

Dermatitis atópica

Cuando el tratamiento habitual con corticoides tópicos y emolientes no resulta eficaz para tratar una dermatitis atópica, hay que descartar la alergia alimentaria como posible causa potenciadora. El eccema puede empeorar con la ingesta de ciertos alimentos y es importante identificar el alérgeno responsable, porque la eliminación innecesaria de determinados alimentos resulta potencialmente lesiva para la salud del niño [8]. La PPA podría prevenir estas dietas innecesariamente restrictivas en niños con dermatitis atópica [9].

La PPA ha sido descrita como método de alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de reacciones de inicio demorado, como dermatitis atópica, a diferencia de la PIE, que diagnostica hipersensibilidad alimentaria inmediata. Hay una correlación clara entre PPA positiva y reacciones alimentarias de tipo demorado, y entre PIE positiva y reacciones inmediatas. Esto resultó evidente en un estudio en el que el 11% de las personas con dermatitis atópica tuvieron una reacción inmediata aislada al alimento, mientras que el 49% presentaron una reacción de tipo demorado [10]. En otro estudio, los resultados de la PPA fueron positivos en el 89% de los niños con reacciones de inicio demorado, a pesar de que los resultados de sus PIE eran negativos con frecuencia [2].

La IgE específica, la PIE y la PPA no tienen potencia de forma individual, pero su combinación nos permite conocer mejor la dermatitis atópica. Uno de los primeros estudios, de Niggemann et al., exploró la utilidad de las PPA en niños con dermatitis atópica, comparando los métodos diagnósticos de IgE específica, PIE y PPA con PAODCCP. La PPA resultó positiva en el 55% de los pacientes con PAODCCP positiva, mientras que la IgE específica era positiva en el 85%. Sin embargo, en 21 pacientes que presentaron síntomas demorados, la PPA fue superior a la IgE específica y la PIE [9]. Otro estudio encontró que la combinación de estas pruebas diagnósticas reducía la necesidad de provocaciones alimentarias orales en niños con dermatitis atópica [11]. En concreto, la combinación de PPA con IgE específica arrojó valores del 100% para la leche de vaca y del 94% para el huevo de gallina [11]. Otro estudio mostró que la sensibilidad de las reacciones clínicas de fase tardía era del 76%, y la especificidad, del 95% para la PPA, con cifras del 58 y el 70% para la PIE y del 71 y 29%, respectivamente, para la IgE [9]. Otros estudios que investigaron la PPA con leche de vaca [12,13], trigo [14] y cacahuete [15] describieron hallazgos similares.

Se ha descubierto que la PPA es un método más sensible que la PIE para diagnosticar alergia a la leche de vaca en niños menores de 2 años con dermatitis atópica, con sensibilidad del 60% y especificidad del 97%, comparado con el 41 y el 99% para la PIE, lo que confirma que la PPA aumenta la probabilidad de detectar precozmente las alergias alimentarias en los lactantes [12,16]. En lo que respecta a la alergia al cacahuete, la reactividad

en la PIE demostró ser más elevada en pacientes mayores de 12 años, mientras que la reactividad en la PPA para la alergia al cacahuete era más frecuente y sensible en niños menores de 6 años [15]. Así pues, la PPA con cacahuete representa una integración útil de modalidades de pruebas estándar para el diagnóstico de alergia al cacahuete en pacientes con dermatitis atópica. Otro estudio encontró, asimismo, que la especificidad de la PPA era mayor que la correspondiente a la IgE específica o la PIE para los cuatro alérgenos evaluados: huevo de gallina, leche de vaca, trigo y soja [17]. El estudio incluyó 437 niños, de los cuales el 90% tenían dermatitis atópica. Se evaluaron PIE, IgE específica y reacciones en la PPA, y los autores también reseñaron que la PIE no solo resultaba desagradable a los niños más pequeños, sino que, además, la afectación eccematosa del área de la prueba dificultaba la PIE en niños con dermatitis atópica. Aunque las ventajas de las PIE son resultados instantáneos y bajo coste, la especificidad de la PPA fue mayor [17]. Del mismo modo, un estudio de Stromberg et al. encontró que la PPA tenía una sensibilidad mayor (estadísticamente significativa) que la PIE en el diagnóstico de trigo y centeno [7].

No todos los estudios coinciden con los resultados expuestos. Algunos, como el de Vanto, concluyen que la PPA solo añade un pequeño valor predictivo a las PIE habituales y la IgE específica en el diagnóstico de síntomas sospechosos de estar asociados a alimentos [17]. Un estudio clínico prospectivo que evaluó la utilidad de la PPA en 135 niños menores de 3 años con dermatitis atópica tampoco pudo encontrar el respaldo necesario para sumar esta prueba al estudio habitual de las alergias en este grupo de edad [18]. A pesar de la discordancia, una mayoría de estudios respaldan el uso de PPA para aumentar significativamente la posibilidad de detectar precozmente la alergia alimentaria en los lactantes [12,13,19]. Así pues, la PPA es capaz de mejorar notablemente la precisión en el diagnóstico de alergia alimentaria en niños pequeños con dermatitis atópica, y resulta útil para identificar dietas de eliminación.

La PPA es laboriosa y precisa que el evaluador tenga una gran experiencia. En la práctica clínica cotidiana, la PPA no parece añadir la información suficiente para justificar su inclusión universal en el estudio diagnóstico de síntomas presuntamente relacionados con alimentos [17]. Además, su uso en la práctica clínica sigue siendo controvertido, porque no está estandarizada. Aunque la PPA tiene una sensibilidad y especificidad mayor para identificar alimentos causantes de reacciones demoradas, no se propone como única prueba de estudio en los pacientes con dermatitis atópica y debería sumarse a PIE e IgE específica: estos resultados deben confirmarse con una PAODCCP. Los pacientes con eccema atópico a menudo tienen resultados negativos de PIE e IgE específica, pero la PPA es positiva [12]; se necesitan más trabajos de investigación para determinar la utilidad de las PIE en la dermatitis atópica.

Esofagitis eosinófila

La esofagitis eosinófila está aumentando en incidencia en EE. UU. y Australia [20-24]. La PPA se considera cada vez más un método diagnóstico en niños con esofagitis eosinófila. Los datos actuales sobre PPA indican una sensibilidad del 79% y una especificidad del 91% en personas con síntomas digestivos sin afectación de la piel. La PPA tiene una sensibilidad mayor que la PIE, lo que resulta coherente con el tipo de alergia, predominantemente demorada [25].

Un estudio comparó la utilidad de PIE y PPA. Con el uso de los valores predictivos positivos actuales y de la sensibilidad para todos los alimentos, la combinación de PIE y PPA identificaba correctamente la dieta apropiada en el 70% de la población con resolución de los síntomas y muestras de biopsias [20]. Otros estudios validaron también el uso de PPA, especialmente combinada con PIE; identifica correctamente las dietas de los individuos y provoca la resolución de los síntomas y la normalización de las biopsias esofágicas en más del 95% de los pacientes [22-24].

La sensibilidad de las PPA para diagnosticar esofagitis eosinófila aumentaba significativamente al usar alimentos frescos en la prueba en vez de extractos comerciales [21]. La especificidad de la PPA era alta independientemente del preparado usado en la prueba. Los resultados de PPA con alimentos frescos, comparados con extractos comerciales, fueron del 64 frente al 6% y del 84 frente al 5% para la leche de vaca y el huevo de gallina, respectivamente.

En un estudio, 26 niños con esofagitis eosinófila demostrada por biopsia se sometieron a PIE y PPA, y se instauró una dieta de eliminación de 6 semanas según los resultados. De los 26 niños, 8 alcanzaron la resolución completa de los síntomas y 6, resolución parcial [20]. Los autores concluyeron que la combinación de PIE y PPA podría identificar posibles alimentos causales que tal vez contribuyan a la patogenia de la esofagitis eosinófila [20]. El mismo grupo describió en un estudio de seguimiento de 146 pacientes con esofagitis eosinófila demostrada por biopsia que los síntomas mejoraban con dietas de eliminación dirigidas por PPA y PIE con leche de vaca, huevo de gallina y soja [26]. Algunos trabajos presentaron resultados diferentes. Un estudio encontró que la combinación de PPA y PIE lograba una elevada tasa de éxito con la eliminación de alimentos en la esofagitis eosinófila, con la excepción de la leche [27]. El valor predictivo negativo de la PPA era del 55%, inaceptablemente bajo, indicativo de que una prueba negativa a la leche en la PPA no descartaba que la leche fuera un desencadenante de la esofagitis eosinófila [27]. El estudio mostró que hasta el 20% de los alimentos implicados en cada episodio habrían quedado sin detectar de no haber usado PPA [28]. La PPA en la esofagitis eosinófila parece ser no solo un método de bajo coste, sino también muy fiable para evaluar las alergias alimentarias en pacientes adultos con esta enfermedad.

Síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias

El síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias (SECPPA) se considera secundario a un síndrome de alergia alimentaria no mediado por IgE en el que las pruebas de alergia clásicas no son útiles, porque los resultados de IgE específica y PIE son siempre negativos. El único método de confirmar el diagnóstico de SECPPA es una provocación alimentaria oral, que no carece de riesgos. En un estudio, Fogg et al. evaluaron si la PPA predecía con precisión los resultados de la provocación alimentaria oral. En 28 niños con sospecha de síntomas digestivos asociados a alergia alimentaria, se realizó un estudio diagnóstico con PIE, IgE sérica, PPA y provocación alimentaria oral [29]. Se dividió a los niños en dos grupos, uno con alergia a la leche de vaca y otro sin ella. El estudio mostró que la PPA diagnosticaba con precisión las reacciones de tipo demorado en niños con síntomas digestivos [30]. El 70% de los niños con alergia a la leche de vaca presentaron una PPA positiva, a diferencia del 9,1% de los niños con resultados negativos de la provocación alimentaria oral. En los 16 casos de SECPPA, la PPA fue positiva para el alimento sospechado; sin embargo, también resultó positiva en cinco casos en los que la provocación alimentaria oral fue negativa. Aún más importante, ningún paciente con PPA negativa tenía SECPPA.

A pesar de todo, este estudio cuenta con varias limitaciones; una señalada en múltiples ocasiones es que la PPA con alérgenos alimentarios no es una prueba estandarizada en el momento actual. Esto significa que la realización e interpretación de la prueba es dependiente del usuario. Otra crítica de este estudio es que las provocaciones alimentarias orales no estaban enmascaradas. Aunque la PAODCCP es lo ideal, se planteó que las provocaciones alimentarias orales eran suficientes para diagnosticar SECPPA, porque sus síntomas no son subjetivos [31]. De acuerdo con los resultados del estudio, la PPA se recomienda en pacientes con anamnesis indicativa de SECPPA y, de ser negativa, hay que proceder a la provocación alimentaria oral.

Mecanismos patogénicos

La PPA ha suscitado interés en los últimos años como posible modelo para estudiar la patogenia de la dermatitis atópica. Aún no se ha evaluado en detalle el mecanismo patogénico implicado en la prueba. Las grandes similitudes, macro- y microscópicas, entre las muestras de áreas con PPA y la piel lesionada de pacientes con dermatitis atópica indican que la PPA podría ser un modelo válido para estudiar la inflamación alérgica en la dermatitis atópica [16]. En concreto, en la dermatitis atópica alimentaria, los linfocitos T son importantes, como describen estudios recientes [32,33]. En línea con los

hallazgos anteriores, las primeras investigaciones clínicas indican que las PPA positivas (con infiltración de linfocitos T en la piel) se correlacionan con respuestas clínicas de fase tardía [9]. Los datos publicados señalan que los pacientes con eccema atópico y reacciones de fase tardía tienen concentraciones elevadas de interleucina, factor de necrosis tumoral α e interferón γ.

Otro estudio mostró que las reacciones de la PPA se asocian con respuestas inmunitarias específicas de alérgeno mediadas por linfocitos T [34]. Una investigación reciente demostró que el patrón de quimiocinas (quimiocinas activadoras CXCR3) de las biopsias de piel puede servir para diferenciar entre reacciones alérgicas e irritativas en la prueba de parche [6].

Método de realización

La PPA es una prueba epicutánea, pero en vez de utilizar los alérgenos de tipo IV típicos (como metales o perfumes) se emplean alérgenos de tipo I inmediatos característicos (aeroalérgenos o alimentos). Con los años también se han explorado varias técnicas dirigidas a aumentar la permeabilidad de la piel evaluada. Estas técnicas son aplicación de laurilsulfato de sodio, rasgado y abrasión, pero se abandonaron porque demostraron ser innecesarias y difíciles de estandarizar [35]. Actualmente, la PPA se realiza sobre piel indemne no tratada, habitualmente de la espalda [9].

La European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) desarrolló una técnica de PPA estandarizada. La PPA se realiza de un modo similar a las pruebas de parche convencionales. Se emplean pocillos de aluminio de 12 mm para cubrir el papel de filtro en el que se ha aplicado una gota (50 ml) del preparado alimenticio [36]. Aunque la ETFAD y Niggemann et al. recomiendan usar pocillos más grandes, de 12 mm, para las PPA con alimentos incluso en lactantes y niños pequeños [37], algunos investigadores encuentran una buena correlación entre los resultados de la PPA utilizando pocillos de 8 mm. La ausencia de estandarización limita la utilidad de la PPA, y la PAODCCP sigue siendo la prueba de referencia en el diagnóstico de la alergia alimentaria [38].

Hay varios preparados comerciales, pero no tantos de alérgenos alimentarios [39]. En un estudio de Niggemann et al., los alérgenos alimentarios empleados se diluyeron a 1:10, con el fin de eliminar falsos positivos inducidos por irritación. Los autores encontraron tantas reacciones positivas con la PPA diluida al 10% como en la PPA sin diluir, pero las reacciones fueron más fuertes en esta última. Los alimentos crudos se colocaron sobre papel de filtro sin diluir, porque los alimentos frescos originales son preferibles a los extractos. En lo que respecta a los aeroalérgenos, pueden usarse los extractos comerciales; en la mayoría de los estudios, el vehículo empleado es vaselina. Aunque se recomienda aplicar un control negativo, salino, por ejemplo, un control positivo sería útil para usarlo en un método estándar.

Hace menos tiempo se ha desarrollado una prueba de parche atópico para la leche de vaca en una formulación lista para usarse de venta en farmacias (Diallertest). Un estudio comparó esta PPA lista para usar con la Finn Chamber. El estudio evaluó la formulación lista para usarse y contó con 49 niños que se sometieron a PPA seguida de una dieta de eliminación de leche durante 4-6 semanas y provocación abierta con leche de vaca. Esta prueba se basa en la capacidad de proporcionar a la piel moléculas proteicas intactas para que se disuelvan exclusivamente con el sudor secretado. La técnica tiene varias ventajas respecto a la PPA con Finn Chamber, en cuanto a sencillez de la práctica y estandarización. La cantidad de leche depositada en el parche es constante y fácilmente medible. Cuando se aplica, el dispositivo proporciona a la piel la cantidad total de leche depositada en el parche, mientras que en todos los demás tipos de pruebas es difícil valorar la cantidad exacta de alimento que llega a la piel. Por ejemplo, en puré, solo una parte del alimento contacta con la piel y, cuando el alimento se deposita en un papel de filtro, una gran cantidad se queda en el papel. Es probable que la estandarización de las PPA suponga no solo estandarizar la cantidad de antígeno depositada en el dispositivo, sino también la cantidad de antígeno capaz de alcanzar las células reactivas. Se observó un resultado positivo en 22 pacientes (44,8%) con la PPA lista para usarse, a diferencia de 13 (26,5%) con las PPA de comparación. La PPA lista para usarse mostró una buena sensibilidad y especificidad, sin efectos secundarios [5], pero su sensibilidad parecía ser mayor [5]. Además, presentó una sensibilidad (el 76 frente al 44%) y una precisión de la prueba (el 82 frente al 63%) significativamente mayores que la Finn Chamber. Varios estudios confirman las altas cifras de sensibilidad y especificidad de la PPA, del 79 y el 91%, respectivamente [5,25,30].

Interpretación de la prueba de parche atópico

La interpretación de la PPA con alérgenos alimentarios sigue siendo subjetiva y no estandarizada. Los pocillos se retiran al final del período de oclusión de 48 h y, 24 h más tarde, las reacciones se clasifican en positivas o negativas (tabla 22.1). Desafortunadamente, la lectura de las PPA es muy dependiente de la experiencia del evaluador.

Tabla 22.1

Evaluación de la prueba de parche atópico.

Alérgica	Irritativa
Borde irregular	Borde bien delimitado
Eritema marcado	Eritema leve o ausente
Pápulas, infiltración	Ampollas, necrosis
Fenómeno *in crescendo*	Fenómeno *in decrescendo*
Reacción persistente	Duración escasa

Hay que valorar la zona de aplicación a los 15 min en busca de reacciones locales inmediatas. Especialmente con el huevo, puede aparecer urticaria de

contacto y un prurito molesto obliga en ocasiones a suspender la PPA. Aparte de la urticaria local (v. tabla 22.1), los efectos secundarios son infrecuentes; no se han descrito efectos secundarios sistémicos.

Un estudio propuso una interpretación estandarizada de la PPA tras investigar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de todos los signos cutáneos en relación con el resultado de la provocación alimentaria oral [40]. Los autores clasifican la reacción de la PPA como positiva si hay eritema más infiltración clara/pápulas [40]. Otro criterio importante es la denominada reacción *in crescendo* o *in decrescendo:* cuando una zona alérgica muestra eritema e infiltración *in crescendo,* es decir, eritema e infiltración progresivos en el área de la prueba, la respuesta de irritación cutánea tiende típicamente a resolverse entre 48 y 72 h.

La lectura de la PPA debe producir una respuesta clara de sí o no. No parece ser útil un sistema de graduación en las decisiones cotidianas. La tabla 22.2 muestra el sistema de graduación definido por la ETFAD. Del mismo modo, Heine et al. publicaron también que el número de pápulas y la induración de la piel eran factores predictivos positivos de alergia alimentaria. De hecho, encontraron que siete o más pápulas con induración de la piel eran específicas y predictivas al 100% respecto al resultado de la PAODCCP [40]. Solo las reacciones palpables e infiltradas se clasifican como positivas, según los criterios internacionales para la lectura de pruebas de parche, enmendados por la ETFAD (v. tabla 22.2) [42]. Las reacciones en los bebés y los niños son, por lo general, más graves que las de los adultos, porque su piel, más delgada, aumenta la penetración de alérgenos.

Tabla 22.2

Graduación de la European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) para la lectura de la prueba de parche atópico.

–	**Negativa**
¿?	Solo eritema, dudosa
+	Eritema, infiltración
++	Eritema, pocas pápulas (hasta tres)
+++	Eritema, pápulas de cuatro a muchas
++++	Eritema, muchas pápulas o diseminadas
+++++	Eritema, vesículas

Fuente: Tomado de la referencia bibliográfica 41.

Los efectos secundarios son infrecuentes en las PPA (el 7,9% de los casos) [20]. Las reacciones observadas son moderadas y, con más frecuencia, confinadas a la zona de aplicación de la PPA. Un estudio pretendió examinar la reproducibilidad de los resultados de la PPA. La baja tasa de reproducibilidad de los mismos y la escasa concordancia entre pruebas usando alérgenos de distintos proveedores mostró que queda mucho por hacer para convertir la PPA en una herramienta fiable. La tasa de reproducibilidad fue del 56,3% [43].

Evitación antes de la prueba de parche atópico

Unos cuantos estudios han investigado la posible modulación de la PPA por el tratamiento antiinflamatorio cutáneo: los glucocorticoides y el alquitrán de hulla reducen el resultado macroscópico de la reacción de la PPA y la llegada de células inflamatorias [44]. La consecuencia práctica es que las PPA deben realizarse sobre piel sin tratamiento local previo. No hay información sobre las consecuencias del tratamiento con antihistamínicos orales, aunque no sería de esperar que influyeran por los mecanismos patogénicos de la reacción de fase tardía mediada por linfocitos T de la PPA, pero es posible que el eritema sea menor. Por tanto, los antihistamínicos deberían retirarse al menos 72 h antes de la PPA (tabla 22.3).

Tabla 22.3

Condiciones necesarias antes de realizar pruebas de parche atópico (PPA).

Sin brote presente de la enfermedad, ausencia de gestación
No se han aplicado corticoides en la zona de la PPA en los 7 días anteriores
Sin tratamiento de fototerapia en la zona de la PPA en las 4 semanas anteriores
Sin corticoides orales
Sin ciclosporina ni tacrolimús oral
Sin antihistamínicos

Fuente: Tomado de las referencias bibliográficas 4 y 36.

La tabla 22.3 resume las precauciones expuestas sobre los tratamientos concomitantes [4]. La influencia de los antihistamínicos sobre los resultados de las PPA no ha sido determinada claramente, pero se recomienda suspenderlos como mínimo 72 h antes de la realización de la prueba [36].

Cuestiones sin resolver

A pesar de algunos avances en los intentos de estandarizar las PPA [19], sigue habiendo varias cuestiones no resueltas [36]. Aunque se demostrara que los pocillos de 12 mm son superiores a los de 6 mm [45], que el tiempo de oclusión de 48 h es superior al de 24 h [46], y que la edad (dentro de la infancia) sí parece un factor importante [47], no está claro si la PPA funciona solo en niños con dermatitis atópica o también es útil en otros trastornos clínicos. Datos no publicados apuntan a una sensibilidad notablemente mayor en los niños con dermatitis atópica, comparados con aquellos sin esta enfermedad. Además, no sabemos si la PPA es capaz de predecir el desarrollo de tolerancia tras un período de eliminación del alimento correspondiente. Respecto al SECPPA, una cuestión importante para estudios futuros es si la PPA se torna negativa cuando un paciente se desprende de su SECPPA al crecer. Por último, no está claro si la propia PPA puede conducir a la sensibilización de niños que no se sensibilizarían en otro caso.

Conclusión

Una PIE positiva refleja aparentemente reacciones precoces a las provocaciones alimentarias [11], mientras que la PPA tiene una posible eficacia diagnóstica para las reacciones clínicas de fase tardía [11]. Hasta la fecha, la PPA con alimentos no está bien estandarizada y los distintos métodos de preparación de los materiales de la prueba probablemente darán lugar a resultados discordantes. Hasta que podamos contar con datos de validación, las PPA deberían usarse con otras pruebas diagnósticas clínicas. Se necesitan más investigaciones para determinar la función exacta de la PPA en el diagnóstico de los trastornos alérgicos alimentarios.

Bibliografía

1. Mitchell E, Chapman M, Pope F, et al. Basophils in allergen-induced patch test sites in atopic dermatitis. *Lancet*. 1982;1:127–130.
2. Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97:9–15.
3. Kekki OM, Turjanmaa K, Isolauri E. Differences in skin-prick and patch-test reactivity are related to the heterogeneity of atopic eczema in infants. *Allergy*. 1997;52:755–759.
4. Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:817–824.
5. Kalach N, Soulaines P, de Boissieu D, et al. A pilot study of the usefulness and safety of a ready to use atopy patch test versus a comparator during cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1321–1326.
6. Flier J, Boorsma DM, Bruynzeel DP, et al. The CXCR3 activating chemokines IP-10, Mig, and IP-9 are expressed in allergic but not in irritant patch test reactions. *J Invest Dermatol*. 1999;113:574–578.
7. Stromberg L. Diagnostic accuracy of the atopy patch test and skin-prick test for the diagnosis of food allergy in young children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Acta Paediatr*. 2002;91:1044.
8. Jesenak M, Banovcin P. Atopy patch test in diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Acta Medica*. 2006;49:199–201.
9. Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT)—a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy*. 2000;55:281–285.
10. Rokaite R, Labanauskas L, Vaideliene L. Role of the skin patch test in diagnosing food allergy in children with atópica dermatitis. *Medicina*. 2004;40:1081–1087.
11. Roehr C, Reibel S, Ziegert M, et al. Atopy patch test together with level of specific IgE reduces the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:548–553.
12. Majamaa H, Moisio P, Holm K, et al. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy*. 1999;54:346–351.
13. Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, et al. The patch test, skin prick test, and serum milk-specific IgE as diagnostic tools in cow's milk allergy in infants. *Allergy*. 1999;54:837–842.
14. Majamaa H, Moisio P, Holm K, Turjanmaa K. Wheat allergy: diagnostic accuracy of skin and patch test and specific IgE. *Allergy*. 1999;54:851–856.

15. Seidenari S, Giusti F, Bertoni L, Mantovani L. Combined skin prick and patch testing enhances identification of peanut-allergic patients with atopic dermatitis. *Allergy*. 2003;58:495–499.
16. Langeveld-Wildschut EG, Thepen T, Bihari IC, et al. Evaluation of the atopy patch test and the cutaneous late-phase reaction as relevant models for the study of allergic inflammation in patients with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:1019–1027.
17. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, et al. The atopy patch test in the diagnostic work-up of suspected food related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:923–929.
18. Devillers A, de Waard-van der Spek F, Mulder P, et al. Delayed and immediate type reaction in the atopy patch test with food allergens in young children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20:53–58.
19. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, et al. Present status of the atopy patch test. *Allergy*. 2006;61:1377–1384.
20. Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Beausoleil JL, et al. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophil esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:509–511.
21. Canani RB, Ruotolo S, Auricchio L, et al. Diagnostic accuracy of the atopy patch test in children with food allergy-related gastrointestinal symptoms. *Allergy*. 2007;62:738–743.
22. Liacouras C, Spergel J, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10 year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:1198–1206.
23. Gupte A, Draganov P. Eosinophilic esophagitis. *World J Gastroenterol*. 2009;15:17–24.
24. Asaa'd A. Eosinophilic gastrointestinal disorders. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30:17–22.
25. De Boissieu D, Waguet JC, Dupont C. The atopy patch test for detection of cow's milk allergy with digestive symptoms. *J Pediatr*. 2003;142:203–205.
26. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95:336–343.
27. Spergel J, Brown-Whitehorn T, Beausoleil J, et al. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:509–511.
28. Tobledo M, Castellano A, Cimbollek S, et al. Defining the role of food allergy in a population of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Inflamm and Allergy*. 2010;9:257–262.
29. Fogg MI, Brown-Whitehorn TA, Pawlowski NA, Spergel JM. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17:351–355.

30. Cudowska B, Kaczmarski M. Atopy patch test in the diagnosis of food allergy in children with gastrointestinal symptoms. *Advances in Medical Sciences*. 2010;55:153–160.
31. Niggemann B, Rolinck-Werninghaus C, Mehl A, et al. Controlled oral food challenges in children-when indicated, when superfluous? *Allergy*. 2005;60:865–870.
32. Beyer K, Niggemann B, Nasert S, et al. Severe allergic reactions to foods are predicted by increases of CD41CD451RO1 T cells and loss of L-selectin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:522–529.
33. Beyer K, Renz H, Wahn U, Niggemann B. Changes in blood leucocyte distribution during double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis and suspected food allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 1998;116:110–115.
34. Wistokat-Wülfing A, Schmidt P, Darsow U, et al. Atopy patch test reactions are associated with T lymphocyte-mediated allergen-specific immune responses in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 1999;29:513–521.
35. Heinemann C, Schliemann-Willers S, Kelterer D, et al. The atopy patch test-reproducibility and comparison of different evaluation methods. *Allergy*. 2002;57:641–645.
36. Niggemann B. Evolving role of the atopy patch test in the diagnosis of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2:253–256.
37. Niggemann B. The role of the atopy patch test (APT) in diagnosis of food allergy in infants and children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12(Suppl. 14):37–40.
38. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods—position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 2004;59(7):690–697.
39. Nosbaum A, Hennino A, Berard F, et al. Patch testing in atopic dermatitis patients. *Eur J Dermatol*. 2010;20:563–566.
40. Heine R, Verstege A, Mehl A, et al. Proposal for a standardized interpretation of the atopy patch test in children with atopic dermatitis and suspected food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17:213–217.
41. Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy*. 2004;59:1318–1325.
42. Keskin O, Tuncer A, Adaliogly G, et al. Evaluation of the utility of atopy patch testing, skin prick testing, and total and specific IgE assays in the diagnosis of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94:553–560.
43. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T.

EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy*. 2006;61:1377–1384.
44. Langeveld-Wildschut EG, Riedl H, Thepen T, et al. Modulation of the atopy patch test reaction by topical corticosteroids and tar. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:737–743.
45. Niggemann B, Ziegert M, Reibel S. Importance of chamber size for the outcome of atopy patch testing in children with atopic dermatitis and food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:515–516.
46. Rancé F. What is the optimal occlusion time for the atopy patch test in the diagnosis of food allergies in children with atopic dermatitis? *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15:93–96.
47. Perackis K, Celik-Bilgili S, Staden U, et al. Influence of age on the outcome of the atopy patch test with food in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:625–627.

23

Dietas de eliminación y provocaciones alimentarias orales

Scott H. Sicherer *Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA*

Conceptos clave

- Las dietas de eliminación diagnósticas se realizan con el fin de aportar indicios de presunción de que los trastornos o síntomas responden a ciertos alimentos.
- Las dietas de eliminación diagnósticas prolongadas pueden conllevar riesgos de carencias nutricionales o pérdida del estado de desensibilización.
- La provocación alimentaria oral, especialmente si es doble ciega y controlada con placebo, es la modalidad más definitiva para diagnosticar trastornos relacionados con alimentos.
- La provocación alimentaria oral puede provocar anafilaxia.
- Las decisiones sobre cuándo y cómo realizar una provocación alimentaria oral suponen considerar sus beneficios (nutricionales, sociales) y riesgos.
- La práctica de una provocación alimentaria oral exige preparación y consideración sobre las dosis, el momento apropiado de interrumpir la provocación y tratar una reacción, y las instrucciones al paciente respecto a

introducir o evitar un alimento después de la provocación.

Introducción

La provocación alimentaria oral (PAO) es una prueba diagnóstica definitiva usada para determinar si se tolera un alimento. La PAO doble ciega, controlada con placebo (PAODCCP), está considerada la prueba de referencia para el diagnóstico [1-3]. Las PAO se realizan con el fin de evaluar cualquier tipo de reacciones adversas, de modo que son válidas para la determinación de alergia alimentaria, intolerancia y reacciones farmacológicas alimentarias. Los capítulos 21 y 24 se ocupan de los pasos dirigidos a determinar la necesidad de PAO. El capítulo 18 plantea las consideraciones especiales referentes a las provocaciones alimentarias en el síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias (SECPPA) y el capítulo 28, las reacciones adversas a aditivos alimentarios. En este capítulo se describe la técnica de realización de PAO, junto con una revisión de sus riesgos y beneficios, selección del lugar de la provocación, técnicas de provocación, preparación, dosis, vigilancia y cuidados posteriores. Las PAO siguen típicamente a un período de eliminación dietética instaurada como tratamiento de una alergia conocida o probable, o como prueba diagnóstica para determinar si un trastorno responde a los alimentos. También nos ocuparemos en este capítulo de los aspectos prácticos concernientes a las dietas de eliminación diagnósticas.

Perspectiva histórica

La dieta habitual contiene varias comidas y tentempiés distribuidos a lo largo del día. Como la frecuencia de ingesta de alimentos es alta, cualquier episodio fisiológico adverso repentino o enfermedad crónica puede atribuirse erróneamente a los alimentos. Una vez que el paciente establece una asociación incorrecta entre alimento y síntoma, resulta difícil disuadirle de su concepción de causa y efecto. En un artículo de 1950, Graham et al. [4] realizaron experimentos que hoy sería difícil reproducir por motivos éticos. A personas con opiniones firmes sobre sus reacciones alimentarias se les administró agua por sonda nasogástrica, diciéndoles que estaban recibiendo el alimento en cuestión, y a continuación se introdujo este asegurándoles que se trataba de agua. Las reacciones a las pruebas se correlacionaban con la sugestión. Con el fin de abordar el sesgo individual, Loveless introdujo ingestas enmascaradas en varios estudios de los años cincuenta [5,6]. En un editorial adjunto, Lowell [7] hizo hincapié en la necesidad de provocaciones a ciegas para demostrar relaciones de causa y efecto en la evaluación de reacciones alimentarias adversas. La introducción de las PAODCCP en la práctica clínica habitual y trabajos de investigación se atribuye a Charles May [8]. Actualmente, las PAODCCP son una herramienta fundamental para la investigación y atención clínica. No obstante, en la mayoría de las situaciones clínicas habituales, las PAO pueden realizarse sin enmascaramiento/placebos [1].

Dietas de eliminación de alimentos

Cuando se está planteando que una hipersensibilidad alimentaria es la causa de enfermedades crónicas como dermatitis atópica o gastroenteropatía eosinófila, a menudo es precisa una dieta de eliminación diagnóstica antes de proceder a la PAO [9,10]. Otro motivo de la eliminación dietética antes de una provocación alimentaria oral podría ser evitar un desencadenante sospechado o conocido de reacciones. Conceptualmente, existen tres tipos de dietas de eliminación (tabla 23.1), y el tipo seleccionado para un paciente concreto dependerá de la situación clínica evaluada. El primer tipo consiste en eliminar uno o varios alimentos de la dieta. Este sería el paso obvio cuando la ingesta aislada de un alimento (p. ej., cacahuete) causa una reacción aguda brusca y la IgE de ese alimento es positiva. Sin embargo, la eliminación de uno o unos pocos alimentos sospechosos de la dieta cuando el diagnóstico no está tan claro (asma, dermatitis atópica, urticaria crónica) puede ser un paso crucial a la hora de determinar si los alimentos causan el proceso de enfermedad. Si los síntomas persisten, los alimentos eliminados se descartan como causa de los síntomas. La duración del período depende del tipo de síntomas, pero habitualmente se precisan 1-6 semanas. Una prueba dietética breve debería bastar en trastornos con reacciones agudas frecuentes, mientras que los períodos más largos serían necesarios para permitir la resolución de una inflamación crónica.

Tabla 23.1

Tipos de dietas de eliminación usadas para evaluar la implicación de las reacciones alimentarias adversas en enfermedades crónicas.

Dieta	Descripción/objetivo	Ejemplo
Alimentos específicos	1. Dieta dirigida a uno o más alimentos sospechosos	Eliminación del huevo en un preescolar con dermatitis atópica
	2. Puede ser necesaria como tratamiento definitivo	Eliminación de colorantes y conservantes alimentarios en niños con urticaria crónica
Oligoantigénica/alimentos seleccionados	Dieta sabrosa y equilibrada elaborada según las preferencias del paciente, en la que se elimina un gran grupo de alérgenos frecuentes o sospechados (p. ej., huevo, leche, cacahuete, marisco, etc.)	Se permiten pollo, brócoli, calabacín, boniato, arroz, maíz, remolacha, manzana y pera cocinadas, azúcar, sal y aceite vegetal durante 6 semanas en un paciente con reflujo y dermatitis atópica
Elemental	Fórmula a base de aminoácidos (o, menos preferible, extensamente hidrolizada) como única fuente de nutrición	Ciclo de 8 semanas para evaluar la resolución de una gastroenteropatía eosinófila en un niño en el que fracasó una dieta de eliminación de 12 alimentos

El segundo tipo de dieta consiste en eliminar un número mayor de alimentos sospechosos de provocar problemas crónicos (por lo general,

incluidos aquellos que son epidemiológicamente frecuentes como causa de reacciones alérgicas alimentarias, descritos más adelante) y posiblemente entregar al paciente una lista de «alimentos permitidos». Esta dieta «oligoantigénica» es útil para evaluar trastornos crónicos cuando se sospecha un número más alto de alimentos [9]. Esta estrategia resulta relevante en la dermatitis atópica y las gastroenteropatías eosinófilas. La tabla 23.2 presenta un ejemplo de estas dietas, pero casi siempre es necesario individualizarlas. La ventaja de este tipo es que se mantiene una dieta equilibrada y sabrosa retirando al mismo tiempo los alimentos con más probabilidad de ser los causales. El mayor inconveniente es que, de persistir los síntomas, la causa sigue siendo atribuible a alimentos mantenidos en la dieta. Para los comedores melindrosos, sería útil valorar exactamente cuáles son sus alimentos favoritos, e intentar permitir aquellos de riesgo bajo que les gustan y puedan utilizarse en comidas y tentempiés.

Tabla 23.2

Ejemplo de dieta de eliminación.

Elija una carne	Pollo o cordero
Elija un sustitutivo de cereales[a]	Maíz o arroz
Elija tres verduras/hortalizas (cocinadas)	Brócoli, boniato[a], zanahoria, calabacín, judías verdes
Elija tres frutas	Manzana, pera, melocotón, ciruela, plátano
Considere suplementos	Fórmula hipoalérgena «completa»

[a] Se permiten distintas presentaciones (pan, pasta, chips/puré de boniato, tortitas).

El tipo de dieta más restringida es la dieta elemental, cuyas calorías provienen de una fórmula a base de aminoácidos. Una variación consiste en incluir unos cuantos alimentos que probablemente se toleren (aunque esto añade la posibilidad de que los síntomas persistentes estén causados por dichos alimentos). Desafortunadamente, excepto en los trastornos más graves que obligan a utilizarla [11], esta es una dieta muy estricta y resulta extremadamente difícil mantenerla en pacientes que no sean lactantes. En casos extremos, es posible pasar a la alimentación mediante sonda nasogástrica con la fórmula de aminoácidos, aunque la mayoría de los pacientes tolera el sabor de estos preparados mediante su introducción gradual o el uso de saborizantes proporcionados por los fabricantes. Esta dieta puede ser necesaria cuando las anteriores no logran resolver los síntomas y la sospecha de enfermedad alimentaria sigue siendo elevada.

Hay que revisar minuciosamente la información referente al cumplimiento estricto de la dieta. Los errores son frecuentes [12]. Es necesario instruir a pacientes y familias sobre la lectura del etiquetado, la contaminación cruzada y el hecho de que la proteína alimentaria, a diferencia de azúcares y grasa, es el ingrediente eliminado (p. ej., la leche sin lactosa contiene proteínas de leche de vaca) [13]. Si no hay mejoría con la eliminación, no es probable que los alimentos retirados sean la causa del problema. No obstante, es esencial asegurarse de que la dieta se cumplió según las pautas antes de concluir que el resultado es negativo. En caso de resolverse los síntomas, las PAO podrían

ser el siguiente paso necesario para identificar qué alimentos de los eliminados se toleran o no.

Las dietas de eliminación conllevan riesgos potenciales. Por lo general solo son necesarias durante unas semanas, de modo que las carencias alimentarias no serán probables, pero hay que tenerlas en cuenta si se prolonga la eliminación [14]. Cuando se eliminan múltiples alimentos y los síntomas se resuelven, el paciente o la familia quizás deseen mantener la dieta prescrita. En este caso hay que valorar la idoneidad nutricional de la dieta, seguida ahora a largo plazo con fines terapéuticos en vez de diagnósticos (v. capítulo 39). Otro riesgo posible es que la eliminación de alimentos para los que se detectaron anticuerpos IgE y que estaban asociados con enfermedad inflamatoria crónica puede provocar la pérdida del estado de desensibilización y dar lugar a reacciones agudas, como anafilaxia o urticaria, con la reintroducción [15,16]. Desconocemos la frecuencia de este problema y el período de eliminación asociado con pérdida de la desensibilización. No obstante, hay que tener en cuenta este riesgo en las dietas de eliminación prolongadas. Por último, las dietas de evitación de alimentos son onerosas para las actividades sociales, y afectan así a la calidad de vida [17]. Por tanto, los riesgos nutricionales, inmunitarios y sociales obligan a realizar evaluaciones, PAO incluidas, para asegurar que la dieta seguida es la menos restrictiva.

Provocaciones alimentarias orales

Las PAO se llevan a cabo con el fin de determinar si existe alergia o tolerancia a un alimento con objetivos clínicos o para vigilar la respuesta al tratamiento en estudios de investigación. Son necesarias varias consideraciones antes, durante y después de la provocación (tabla 23.3). El capítulo 21 define los parámetros bajo los que se realizan habitualmente las PAO, y los factores ponderados a la hora de decidir entre provocaciones abiertas, simple o doble ciegas y controladas con placebo. En pocas palabras, este proceso exige plantear la probabilidad de que se tolere un alimento, que típicamente deriva de los antecedentes y resultados de pruebas [3]. Otras consideraciones son la evaluación de factores nutricionales, sociales y emocionales que podrían indicar la necesidad de una provocación alimentaria oral o su aplazamiento. La PAODCCP se considera la prueba de referencia para diagnosticar alergia alimentaria y suele ser obligatoria en los trabajos de investigación [18,19]. No obstante, todas las pruebas tienen sus limitaciones. Las tasas de falsos positivos y falsos negativos de la PAODCCP, derivadas principalmente de estudios en niños con dermatitis atópica, son del 0,7 y el 3,2%, respectivamente [20,21]. Para ayudar a minimizar los falsos negativos, se ha propuesto hace tiempo incluir la ingesta abierta bajo supervisión de una ración de tamaño normal del alimento evaluado preparado de la forma habitual después de las PAODCCP negativas [8,22,23]. En la evaluación de síntomas subjetivos hay una probabilidad mayor de determinaciones falsas positivas o falsas negativas. El aumento del número de provocaciones (más placebos y alimentos genuinos) ayuda a reducir la posibilidad de asociaciones al azar, pero esta estrategia es muy laboriosa [24,25]. Aunque la PAODCCP es capaz de dilucidar la relación entre síntomas y alimentos, no es específica de hipersensibilidad alimentaria. En teoría es posible evaluar cualquier reacción alimentaria adversa (intolerancia, efecto farmacológico), de modo que sigue siendo necesario demostrar una explicación inmunitaria para calificar una reacción de alergia al alimento [2]. Las provocaciones alimentarias orales son prácticamente el único método para evaluar correctamente las reacciones a aditivos alimentarios (colorantes, saborizantes y conservantes) [26,27]. Esto mismo se aplica también a los síntomas que probablemente no estén asociados a alergias alimentarias (conducta, etc.). La importancia absoluta de la PAO en el tratamiento quedó demostrada por Fleischer et al. [28], quienes evaluaron 125 niños con evitación de alimentos por distintos motivos. Tras las PAO, pudieron volver a ingerir más del 85% de los alimentos eliminados de la dieta. Desafortunadamente, parece ser que se pierden muchas oportunidades de realizar PAO debido a factores intrínsecos de la prueba (tiempo, falta de personal, espacio), reembolso o dudas sobre su seguridad [29]. Es posible superar muchos de estos problemas, y así debería hacerse, para abordar la necesidad de mejorar el tratamiento de los pacientes mediante esta prueba [3].

Tabla 23.3

Algunas consideraciones en los períodos pre-, intra- y posprovocación.

Decisión/acción	Ejemplos de consideraciones
Decisión de realizar la PAO	• Evaluación del riesgo (anamnesis, pruebas) • Relevancia del alimento (social, nutricional, edad)
Decisión de realizar una prueba abierta o ciega	• Sesgos potenciales • Patrones de síntomas previos • Antecedentes de resultados ambiguos en una provocación abierta
Localización de la provocación (p. ej., consulta, hospital)	• Gravedad de las reacciones previas • Riesgo de provocación positiva • Trastornos concomitantes
Preparación del paciente	• Consentimiento informado • Motivación y consideraciones emocionales • Aceptación de la prueba • Buen estado de salud para someterse a la prueba • Enfermedad atópica basal estable/quiescente • Sin medicamentos que interfieran
Pauta de dosis	• Dosis de inicio • Progresión de las dosis • Preparación de los ajustes de dosis durante la prueba
Preparación de la provocación	• Tipo de preparación (cocinado, base del alimento) • Preparación de alimentos enmascarados, si está indicado
Suspensión	• Síntomas objetivos • Síntomas subjetivos persistentes
Atención posprovocación	• Positiva: revisión de evitación/tratamiento • Negativa: revisión de la reintroducción

Este capítulo se centra en los factores relevantes en la realización de PAO, incluidos presentar la propuesta a pacientes/familias y considerar sus riesgos y beneficios, llevar a cabo una evaluación de riesgos para seleccionar el lugar apropiado y elegir la pauta de dosis, preparar los materiales de la prueba, estar preparados para tratar una reacción, cómo vigilar los síntomas y decidir cuándo suspender la provocación y tratar los síntomas, y las instrucciones a los familiares tras la prueba.

Abordaje de la prueba con el paciente

Hay que comentar abiertamente la prueba de provocación, sus riesgos y beneficios con la familia/paciente. Como describe el capítulo 21, se tienen en cuenta numerosos factores, incluidos la valoración de la posibilidad de tolerancia (prueba negativa) o de reacción al alimento (prueba positiva), la necesidad nutricional/social del alimento y la cooperación del paciente en la provocación. Los pacientes deben conocer que la prueba se realiza con el fin de determinar si el alimento es seguro, pero también que, en caso de que lo toleren, debería añadirse a la dieta tras una provocación con resultado satisfactorio. Las personas que toleraron una provocación alimentaria oral con cacahuetes, por ejemplo, pero no incorporaron este alimento a su dieta, parecen estar en riesgo de volver a sufrir reacciones [30,31]. Aunque las PAO pueden usarse para determinar el umbral de reactividad, no se realizan habitualmente con fines clínicos en personas en las que se prevé una reacción simplemente para definir un umbral de seguridad (aunque este podría ser un objetivo de investigación o una conclusión basada en los resultados de una

PAO determinada). Además, como las provocaciones se interrumpen si aparecen síntomas, no reflejan la gravedad de las reacciones debidas a ingestas accidentales. Uno de los riesgos es la anafilaxia, aunque no se han descrito fallecimientos en PAO con supervisión médica. Los riesgos y beneficios también incluyen los emocionales. Tras la revisión de riesgos y beneficios, hay que documentar el consentimiento informado.

Elección del lugar de la provocación

Si se lleva a cabo una provocación, es necesaria una evaluación de riesgos para determinar el lugar/entorno seguro donde se realizará. En circunstancias excepcionales, el alimento puede administrarse en el domicilio sin supervisión médica. Por ejemplo, cuando se evalúan quejas vagas o problemas no asociados habitualmente con las alergias alimentarias (cefalea, trastornos de conducta) y no hay riesgo de reacción anafiláctica aguda, y especialmente si se cree que el inicio de los síntomas es demorado, es posible añadir alimentos en el domicilio (incluso con la estructura de una PAODCCP). Del mismo modo, si se eliminaron muchos alimentos por una enfermedad crónica no mediada por IgE y no hay peligro de reacciones agudas, es razonable la reintroducción en la dieta de alimentos previamente tolerados en el domicilio, observando si hay recidivas de síntomas crónicos, porque no es probable que esto cause reacciones graves. Por otra parte, siempre que haya una probabilidad, incluso minúscula, de reacciones graves o agudas, la supervisión médica es obligatoria.

Excepto en esas infrecuentes circunstancias mencionadas, las PAO se realizan bajo supervisión médica directa. Un médico o profesional sanitario formado evalúa los síntomas durante la provocación. La decisión de realizar una provocación supervisada incluye la evaluación de trastornos con potencial de provocar reacciones graves, pero no se limita a estos. El siguiente asunto es si la provocación se considera de «bajo riesgo» y puede llevarse a cabo en la consulta o bien debe realizarse en un lugar con mayor capacidad para tratar anafilaxias graves (p. ej., hospital, unidad de cuidados intensivos). También hay que considerar si debe establecerse una vía venosa antes de comenzar la provocación. Las decisiones sobre lugar de la provocación y las vías venosas antes de empezar la prueba se basan en los mismos tipos de datos evaluados para la consideración de la alergia diagnóstica en el proceso diagnóstico inicial: anamnesis (gravedad de las reacciones previas, antecedentes de reacciones al alimento en cuestión, etc.), resultados de las pruebas intraepidérmicas y análisis de IgE sérica específica de alimentos [3]. Cuanto mayor sea la probabilidad de reacción, más factible es que el médico elija realizar la prueba en un entorno con más vigilancia (p. ej., hospital). Hay que tener en cuenta también la gravedad potencial de una reacción, de producirse esta. A este respecto, los factores importantes son trastornos concomitantes (como asma), el tipo de alimento (p. ej., riesgo de causar una reacción grave), la gravedad de las reacciones previas, los antecedentes de

reacción a dosis pequeñas, etc. En cualquier caso, hay que ser consciente de que las provocaciones alimentarias orales pueden provocar reacciones anafilácticas graves, de modo que el médico tiene que sentirse cómodo ante esta posibilidad y contar con medicamentos y equipo de urgencias para tratar rápidamente esas reacciones en cualquier lugar donde se realice la prueba. En consulta, esos preparativos son similares a los recomendados en la administración de alérgenos por inyección para inmunoterapia [3,18].

Si la provocación se considera de «alto riesgo» (p. ej., análisis positivo de IgE, reacciones graves previas, paciente asmático), es mejor realizarla en un entorno muy controlado (p. ej., hospital). En las provocaciones de alto riesgo quizás también sea prudente contar con una vía intravenosa antes de empezar. Un grupo de investigación revisó sus registros de 349 provocaciones en niños con dermatitis atópica y recomendó el acceso intravenoso en estas pruebas cuando la anamnesis reseñaba la necesidad previa de intervenciones médicas o si los análisis de anticuerpos IgE específicos indicaban un riesgo bastante alto de reacciones [32]. Un estudio de Perry et al. [33] revisó los riesgos de las PAO en niños cuya evaluación de riesgos previa a la prueba apuntaba típicamente un riesgo del 50% o menos de reacción. De las 584 provocaciones completadas, 253 (43%) fueron positivas a: leche (90), huevo (56), cacahuete (71), soja (21) y trigo (15). En los pacientes con reacciones, 197 (78%) fueron cutáneas; 108 (43%), digestivas; 66 (26%), orales; 67 (26%), respiratorias bajas; y 62 (25%), respiratorias altas. A pesar de la presunción de que determinados alimentos causarían reacciones más graves (p. ej., cacahuete) que otros (p. ej., leche, huevo), no hubo diferencias entre los alimentos en cuanto a la gravedad de las provocaciones fracasadas ni el tipo de tratamiento necesario para revertir los síntomas. En una publicación de 701 PAO realizadas en 521 pacientes de forma ambulatoria, en niños con una mediana de edad de 5,7 años, el 18,8% resultó positiva [34]. Los pacientes se seleccionaban habitualmente para la PAO basándose en una posibilidad estimada del 50% o menos de resultado negativo en la prueba. La mayoría de las reacciones (57%) era cutánea, y el 88% se trató con antihistamínicos exclusivamente. De las 132 reacciones, se administró adrenalina en 12; un paciente recibió dos dosis. En otra revisión de PAO realizadas fundamentalmente en una unidad de investigación hospitalaria [35], 436 de 1.273 (34%) fueron positivas, y se administró adrenalina en el 11% de estas (el 3,9% de las provocaciones en total). Solo se produjo una reacción bifásica. No hubo síntomas respiratorios ni cardiovasculares potencialmente mortales. Estas observaciones subrayan la necesidad de estar preparado para atender reacciones graves siempre que se realice una PAO, pero también indican que la prueba es segura si se realiza con la cautela y preparación apropiadas.

El SECPPA puede provocar hipotensión, y las provocaciones deben llevarse a cabo con precaución, posiblemente con vía venosa en un centro hospitalario [3,36]. Este trastorno mediado por células provoca un complejo sintomático de escaso crecimiento y vómitos y diarrea profusos, con o sin

sangre microscópica en las heces mientras los alimentos causales sean parte de la dieta [36]. Las reacciones graves pueden incluir letargo, hipotensión y deshidratación, y a veces se complican con acidosis y metahemoglobinemia.

Preparación del paciente para la provocación y evaluaciones basales

Los pacientes deben recibir instrucciones específicas sobre la preparación antes de la provocación. Evitarán los alimentos sospechosos durante al menos 2 semanas, los antihistamínicos se suspenden según su semivida de eliminación y los fármacos crónicos para el asma se reducen el máximo posible antes de realizar la prueba. Los β-agonistas deben retirarse durante un período de tiempo relevante previo a la provocación. Aquellos medicamentos, β-bloqueantes por ejemplo, que puedan interferir en el tratamiento se sustituyen en la medida de lo posible. Hay que explorar cuidadosamente al paciente antes de la provocación para confirmar que no está teniendo síntomas crónicos y determinar su «situación basal». No sería prudente realizar la provocación en un individuo con sibilancias leves, por ejemplo, por la capacidad de juzgar una reacción y problemas de seguridad. Hay que preguntar a los pacientes acerca de cualquier síntoma que hayan notado que pudiera confundir la interpretación de una provocación alimentaria oral, como urticaria o rinitis. Resulta prudente evitar las provocaciones si un paciente ha tenido hace poco un agravamiento del asma, especialmente si precisó corticoides orales. En algunas enfermedades (p. ej., dermatitis atópica grave) puede ser necesario el ingreso para tratar la enfermedad aguda y alcanzar una estabilidad basal antes de las provocaciones. El paciente no debe comer ni beber unas 4 h antes de la provocación, aunque en niños pequeños y lactantes pueden permitirse líquidos transparentes. Es posible que aquellos pacientes con enfermedades cardíacas o respiratorias capaces de ponerlos en peligro ante una anafilaxia o con el tratamiento de la anafilaxia precisen más evaluaciones o precauciones (ajuste de fármacos, dosificación más gradual, aplazamiento de la PAO, etc.).

Decisiones sobre la pauta de dosis

A pesar de los intentos y encuentros destinados a lograr un protocolo internacional uniforme para realizar PAO, no se ha alcanzado ningún consenso y muchos estudios publicados utilizan variaciones sobre un tema global [18,23,37-39]. En todas las provocaciones, el alimento se administra en cantidades progresivamente mayores. Esto se hace así por seguridad. En la mayoría de las reacciones mediadas por IgE, mi grupo y yo [40] administramos un total de 8-10 g de alimento seco o 100 ml del líquido (doble cantidad para carne/pescado) en dosis progresivamente mayores a intervalos de 10-15 min durante unos 90 min, seguidos de una ración mayor del alimento, de tamaño normal, unas horas después. Las dosis pueden

distribuirse, por ejemplo, en porciones tales como 0,1, 0,5, 1, 4, 10, 20, 20, 20 y 25%. Sin embargo, investigadores y clínicos han usado otros regímenes de provocación (dosis iniciales más bajas, variaciones en la pauta de incremento de dosis, distintos intervalos de tiempo, etc.) con buenos resultados [37-39,41-43]. El intervalo entre dosis puede aumentarse o repetirse las dosis porque el observador no está seguro de los síntomas o con el fin de asemejarse más a las reacciones pasadas. En este último caso, las dosis incluso se administran a lo largo de algunos días si la anamnesis indica que se necesitan varios días de ingesta para desencadenar los síntomas.

La dosis de inicio elegida varía según los estudios, pero la correlación clínica podría resultar útil. Para ponerlo en perspectiva, se ha descrito que los pacientes alérgicos a la leche de vaca muy sensibles reaccionan ante una contaminación con restos de leche (p. ej., 8,8-14 ppm) de productos comerciales, pero por lo general estos no son pacientes con un perfil idóneo para provocaciones alimentarias orales [44,45]. En un estudio de adultos alérgicos al cacahuete sometidos a PAODCCP, 50 mg de cacahuete fue por lo general la dosis mínima que provocaba reacciones objetivas (un paciente experimentó síntomas subjetivos con tan solo 100 μg de cacahuete) [46]. Revisamos los datos de 513 provocaciones positivas a seis alimentos alérgenos frecuentes en niños con dermatitis atópica [40]. Las dosis de inicio fueron habitualmente 500 mg, pero, a criterio del médico, en ocasiones se empezaba por 100 o 250 mg. Los porcentajes de niños que reaccionaron a la primera dosis (500 mg o menos) fueron los siguientes: huevo (49%), leche (55%), soja (28%), trigo (25%), cacahuete (26%) y pescado (17%). De las provocaciones con leche, 26 fueron positivas en la dosis inicial de 250 mg y, con huevo, la cifra fue de 22; con una dosis primera de 100 mg resultaron positivas tres provocaciones con leche y siete con huevo. El 11% de las reacciones producidas ante la primera dosis fueron graves. La dosis necesaria para provocar una reacción no era predecible por el tamaño de la PIE ni la concentración de anticuerpos IgE, como se observó también en el estudio de Perry [33]. De acuerdo con estos resultados, se recomendaron dosis iniciales de 100 mg o menos. Para ser especialmente prudentes, podrían proponerse dosis de inicio por debajo de los umbrales descritos como provocadores de reacción. Desafortunadamente, los umbrales publicados varían en diferencias logarítmicas según los estudios, y no hay datos para la mayoría de los alimentos. Con el fin de evitar reacciones a la primera dosis, de acuerdo con las indicaciones de provocaciones destinadas a determinar los umbrales de reactividad, una PAO comenzaría con dosis de 3-10 μg [47,42], aunque no es sencillo medir habitualmente esas dosis en la práctica clínica habitual. Algunos autores comienzan las provocaciones depositando el extracto alimentario sobre el labio inferior durante 2 min (provocación alimentaria labial) y vigilando la aparición de reacciones locales o sistémicas en los 30 min siguientes [41]. El desarrollo de un exantema contiguo en la mejilla y el mentón, un edema del labio con conjuntivitis o rinitis, o una reacción sistémica se considera prueba positiva. Las provocaciones labiales negativas

se siguen por lo general de una PAO. No obstante, no se ha investigado exhaustivamente la validez de las provocaciones labiales.

Los regímenes de dosificación en el SECPPA son ligeramente distintos [36,48]. Las provocaciones alimentarias para este síndrome no mediado por IgE se realizan típicamente con 0,15-0,6 mg/kg de la proteína causal (por lo general leche de vaca o soja), y las reacciones de vómitos profusos comienzan habitualmente 2-4 h después de la ingesta y se acompañan de un aumento del recuento absoluto de neutrófilos por encima de 3.500/mm^3. Además, puede haber diarrea y trombocitosis [49].

Preparación y administración del alimento

La administración eficaz de PAO a niños pequeños requiere una gran preparación, inventiva y paciencia. Los niños pequeños pueden ser muy tercos y negarse a tomar el alimento de la provocación. Una planificación previa con la familia con el fin de elegir formas sabrosas o familiares de los alimentos de la provocación o vehículos para esconderlos, si la provocación es enmascarada, mejora la experiencia. Por ejemplo, las proteínas de la leche pueden mezclarse y ocultarse en postres como el helado de soja. Tener a mano un vehículo adicional para la provocación, por ejemplo formas líquidas y sólidas de la sustancia de provocación, puede prevenir muchos retrasos. Permitir el uso de utensilios bien lavados y menaje que resulte familiar al niño (p. ej., su plato o vaso favoritos) hace que la provocación parezca más natural. Distracciones como juguetes, juegos o vídeos son útiles. Como la comida que salpica o cae con la saliva puede provocar una reacción cutánea local por contacto directo con la piel (pero no necesariamente por ingesta), es útil tener a mano toallitas húmedas y pajitas para las provocaciones líquidas. Del mismo modo, cuando se realizan PAO en niños, es mejor darles de comer que dejar que lo hagan ellos mismos y arriesgarse a las salpicaduras.

Los preparativos de una PAODCCP son más complejos que los necesarios en provocaciones abiertas o simple ciegas. Aunque la prueba es más laboriosa, puede llevarse a cabo en consulta si no es de alto riesgo [12]. Sigue incluyendo dosis gradualmente mayores, pero en este caso se administra el alimento de la provocación o bien un alimento «placebo». Es necesaria la ayuda de una «tercera persona» para preparar las provocaciones, de modo que observador y paciente desconozcan si se está realizando una provocación auténtica o con placebo. La tercera persona puede «tirar una moneda al aire» para aleatorizar el orden de administración. El alimento está escondido en otro alimento o en cápsulas opacas. La tabla 23.4 recoge sugerencias sobre materiales que conviene tener a mano para enmascarar provocaciones. Es útil hacer uso de la imaginación a la hora de enmascarar los alimentos lo mejor posible, especialmente aquellos con aromas fuertes. La creación de comidas que enmascaren definitivamente el sabor suele ser difícil, y hacerlo bien supone estudiar alimentos de prueba eficaces por equipos degustadores [50-52]. Se han publicado varias recetas comprobadas [53]. Esta técnica de validar

el enmascaramiento de las provocaciones puede ser necesaria en aquellas realizadas para investigación. Con el fin de prevenir asociaciones falsas, se ha calculado que serían necesarias múltiples provocaciones, con varias ingestas del placebo y el alérgeno a prueba, pero esta técnica tiene limitaciones en la práctica [25].

Tabla 23.4

Reserva de utensilios y alimentos frecuentes para crear provocaciones alimentarias orales ciegas.

Utensilios	Alérgenos frecuentes	Vehículos útiles
Platos, vasos y cubiertos de plástico	Harina y mantequilla de cacahuete	Fórmulas comerciales (caseína hidrolizada, aminoácidos)
Boles para mezclar	Clara de huevo en polvo	
Balanza	Leche en polvo/fresca	Alimentos infantiles (calabacín, zanahoria, patata)
Mortero	Leche y harina de soja	
Batidora	Pan de cereales, harina	Compota de manzana
Microondas	Frutos secos	Zumos

Para enmascarar el sabor, lo más sencillo es usar cápsulas opacas, pero entonces se atajan los síntomas orales y algunos pacientes son incapaces de ingerir las cápsulas necesarias. Al impedir los síntomas orales, el uso de cápsulas podría provocar teóricamente reacciones más fuertes, si múltiples cápsulas comienzan a liberar su contenido de forma más seguida en el tiempo de lo esperado [54], y esta estrategia está cayendo en desuso. A menudo resulta más fácil enmascarar líquidos en líquidos y emplear formas en polvo o deshidratadas de alimentos que puedan introducirse en vehículos sólidos. Ciertos saborizantes, menta por ejemplo, ayudan a enmascarar los aromas. Es importante seleccionar vehículos que el paciente tolera claramente. Si un alimento grumoso se esconde en un vehículo, debería añadirse un alimento también con grumos como placebo al vehículo. Por ejemplo, la avena como alérgeno mezclada en compota de manzana puede emparejarse con harina de maíz en compota de manzana. También es importante tener en cuenta que ciertos métodos de preparación (enlatado, deshidratación) tienen el potencial de alterar los alérgenos. Los ejemplos son pescado enlatado [55] o usar compota de manzana en vez de manzana cruda. Los productos cocinados con huevo o leche (o incluso queso) podrían ser tolerados por personas que reaccionan a las formas sometidas a menos temperatura (p. ej., tostada francesa, yogur), porque el calentamiento intensivo altera las proteínas [56,57]. Según las circunstancias presentes, una provocación abierta con una ración de tamaño normal del alimento preparado en su forma natural consumida después de una PAODCCP negativa es esencial para confirmar que el alimento que tomará la persona será tolerado. Es preferible no usar alimentos grasos como vehículos en las PAO, porque pueden retrasar el vaciamiento gástrico [58,59].

La pauta de dosis administradas se ajusta según el trastorno de hipersensibilidad alimentaria concreto. Por ejemplo, en la evaluación de posibles reacciones mediadas por anticuerpos IgE, es posible realizar dos provocaciones el mismo día con 2-4 h de diferencia entre ambas (una con placebo, la otra activa, de modo que cada día se pone a prueba un solo alimento). La práctica de intercalar placebo y proteínas del alimento activo en una sola provocación (es decir, ordenación aleatoria de dosis secuenciales que contengan o no la proteína causal) debe desaconsejarse, porque resulta difícil determinar si una reacción producida poco después de una dosis determinada, posiblemente de placebo, fue realmente una respuesta demorada a la dosis activa administrada previamente.

Las provocaciones alimentarias abiertas o simple ciegas se usan habitualmente en la práctica clínica en vez de PAODCCP para estudiar reacciones, a no ser que se sospechen sesgos, los síntomas subjetivos sean el resultado esperado o se estén evaluando reacciones demoradas. Estas provocaciones abiertas son menos laboriosas y más cortas que las PAODCCP y las reacciones objetivas suelen ser fiables, aunque sigue existiendo una probabilidad mayor de obtener un resultado falso positivo en las PAO abiertas, comparado con las PAODCCP [60]. Los resultados ambiguos de provocaciones abiertas o simple ciegas pueden confirmarse mediante PAODCCP. Una PAODCCP negativa se sigue habitualmente unas horas después de una ración de tamaño normal del alimento preparado en su forma natural para asegurarse de que es tolerado.

Vigilancia y suspensión de una provocación/tratamiento

Las provocaciones deben realizarse con el equipo de vigilancia y fármacos para tratamiento urgente apropiados, aparatos y oxígeno de acceso inmediato [3]. Las dosis de medicamentos (p. ej., adrenalina, corticoides, antihistamínicos, bloqueantes H_2, glucagón, vasopresores, etc.) tienen que estar calculadas de antemano según el peso del paciente. El médico o profesional sanitario registra la dosis administrada, el tiempo de administración y todos los síntomas que aparezcan durante la provocación [18]. Se han publicado formularios para registrar las constantes vitales, exploración de la piel, respiratoria, digestiva y cardiovascular [3,18,19]. Hay que evaluar a menudo en busca de síntomas que afecten a la piel, el tubo digestivo y las vías respiratorias, por ejemplo, antes de cada dosis. En los niños, los indicadores precoces de reacción pueden consistir en signos sutiles como movimiento de la lengua dentro de la boca para aliviar el prurito del paladar, o tirones de oreja porque le pica. Aunque algunas familias creen que un exceso de actividad física (hiperactividad) es un signo de alergia alimentaria, la respuesta precoz frecuente de los niños cuando empiezan a notar una reacción es callarse de repente o adoptar la posición fetal como pródromos de síntomas más objetivos. Los niños con dermatitis atópica

desarrollan en ocasiones un exantema maculopapular en las áreas de preferencia del eccema. La vigilancia objetiva se efectúa con el flujo máximo o la espirometría. No hay normas internacionalmente aceptadas para suspender una PAO. Un estudio de gran tamaño en lactantes empleó criterios de suspensión objetivos ante una reacción en las primeras 2 h que incluían tres o más lesiones de urticaria no de contacto o edema facial persistentes (5 min), o vómitos o síntomas respiratorios/cardiovasculares; menos del 2% de aquellos con una PAO negativa en el día 1 presentó reacciones los días siguientes, y la prueba fue segura por lo general [61]. Habitualmente, las provocaciones se suspenden cuando aparece una reacción, y se administran fármacos según sea necesario. Hay que decidir si interrumpir una provocación, continuarla, o modificar la dosis o los intervalos en caso de síntomas subjetivos. Por lo general se administran antihistamínicos ante los primeros signos de reacción, y adrenalina y otros tratamientos si los síntomas progresan o aparece cualquier síntoma potencialmente mortal, pero estas decisiones quedan a criterio del profesional que realiza la supervisión, que tendrá en cuenta los antecedentes del paciente. En algunos casos, familias y pacientes cuestionan si es necesario tratar los síntomas, o incluso solicitan continuar con más dosis para observar «hasta dónde» llega la reacción. Esto no es aconsejable por obvias razones de seguridad y también porque las reacciones probablemente no reflejan lo que una exposición posterior puede causar en entornos no controlados.

Los pacientes permanecen en observación durante 1-2 h o más tiempo si está indicado clínicamente tras una PAO negativa. Aunque la mayoría de las reacciones se producen rápidamente, es posible presentar síntomas de inicio tardío. La observación puede ser más prolongada si la anamnesis indica reacciones demoradas previas o las reacciones anteriores fueron graves. En caso de reacción tratada, el paciente debería observarse durante 2-4 h o más tiempo después de la resolución de los síntomas, dependiendo de sus características/gravedad. En ese período se realizan valoraciones consecutivas y se emplean tratamientos adicionales de estar indicados.

Atención tras la provocación

Hay varios aspectos que deben abordarse cuando la PAO provoca una reacción. La decepción generada tiene que comentarse abiertamente. En ocasiones, pacientes o familias se consuelan un poco al notificarles que su gran esfuerzo con la evitación era necesario y ha tenido éxito. Los pacientes a menudo desean saber si las reacciones futuras podrían ser graves, cuestión cuya respuesta quizás no esté relacionada con el resultado de la provocación, porque la dosificación es gradual en vez de brusca y posiblemente elevada como sucede en las exposiciones accidentales. En algunos casos, es posible que los pacientes no presenten síntomas con exposiciones pequeñas en la provocación y tendrían un margen de error ante posibles ingestas accidentales. Los pacientes y sus familiares también preguntan por la

posibilidad de que la provocación «potencie» o active la alergia. Aunque no hay datos publicados que respalden o refuten claramente esta duda, la PAO es, en última instancia, la única forma de saber si el alimento es tolerado, y se realiza clínicamente cuando la evaluación de riesgos es favorable respecto a su éxito, lo que convierte en irrelevante la duda planteada. Hay que diseñar un plan de reevaluación con pruebas de laboratorio y PAO según la evolución natural habitual del alimento en cuestión y determinantes específicos del paciente, como edad y alergia a otros alimentos. También resulta útil revisar las medidas de evitación de alimentos, y proceder a reevaluar el posible impacto nutricional provocado por la evitación. Encontraremos, además, la oportunidad de revisar el tratamiento urgente.

Los pacientes con una provocación negativa necesitan a menudo asesoramiento sobre la introducción o reintroducción del alimento. En algunos casos, el temor persistente conduce a la evitación mantenida. En un estudio de 71 niños, el 25% referían no haber reintroducido el alimento por distintos motivos, como miedo y exantemas cutáneos [62]. También puede preocuparles volver a desarrollar la alergia alimentaria, situación bastante infrecuente. No obstante, hay que informar al paciente del pequeño riesgo de reacción a pesar de que la prueba sea negativa, como describimos anteriormente. Los pacientes con alergia a otros alimentos deben ser advertidos específicamente sobre el posible riesgo de exposición a un alérgeno que habitualmente está asociado al alimento que ahora pueden tomar. Por ejemplo, a un paciente con alergia a la leche y el huevo que tiene éxito en una PAO con trigo hay que advertirle que compruebe minuciosamente los productos que contienen trigo, nuevos para él, que a menudo también incluyen leche y huevo. Cuando no quedan más alergias, en ocasiones los pacientes aborrecen la idea de dejar de llevar adrenalina, y también hay que abordar esta cuestión, así como plantear un período de transición con disponibilidad de adrenalina para reducir el estrés o asegurarse de que la alergia se ha resuelto por completo.

Resumen

Las dietas de eliminación se usan para tratar una alergia alimentaria conocida o como diagnóstico para aportar indicios de presunción de causalidad. Las PAO son la forma definitiva de determinar si un alimento causa los síntomas. La seguridad de esta prueba se asegura mediante una pauta de dosis gradual y cuidadosa, vigilancia estrecha, suspensión inmediata de la administración y tratamiento si aparecen síntomas, y mantenimiento de vigilancia y tratamiento en caso necesario hasta que se resuelvan los síntomas. La PAODCCP se considera la prueba de referencia en el diagnóstico de las alergias alimentarias.

Bibliografía

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6 Suppl):S1–S58.
2. Sicherer SH, Teuber S. Current approach to the diagnosis and management of adverse reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(5):1146–1150.
3. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, et al. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6 Suppl):S365–S383.
4. Graham DT, Wolf S, Wolff HG. Changes in tissue sensitivity associated with varying life situations and emotions; their relevance to allergy. *J Allergy*. 1950;21:478–486.
5. Loveless MH. Milk allergy: a survey of its incidence; experiments with a masked ingestion test. *J Allergy*. 1950;21:489–499.
6. Loveless MH. Allergy for corn and its derivatives: experiments with a masked ingestion test for its diagnosis. *J Allergy*. 1950;21:500–509.
7. Ingelfinger FJ, Lowell FC, Franklin W. Gastrointestinal allergy. *N Engl J Med*. 1949;241:303.
8. May CD. Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to food in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 1976;58(4):500–515.
9. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):3–20.
10. Sicherer SH. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol*. 1999;10(4):226–234.
11. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(12):1198–1206.
12. Joshi P, Mofidi S, Sicherer SH. Interpretation of commercial food ingredient labels by parents of food- allergic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(6):1019–1021.
13. Sicherer SH, Vargas PA, Groetch ME, et al. Development and validation of educational materials for food allergy. *J Pediatr*. 2012;160(4):651–656.
14. Isolauri E, Sutas Y, Salo MK, et al. Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children. *J Pediatr*. 1998;132(6):1004–1009.
15. David TJ. Anaphylactic shock during elimination diets for severe atopic dermatitis. *Arch Dis Child*. 1984;59:983–986.
16. Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, et al. Acute allergic reactions in

children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy*. 2006;61(3):370–374.
17. Lieberman JA, Sicherer SH. Quality of life in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(3):236–242.
18. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82:986–997.
19. American. College of Allergy, Asthma & Immunology. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(3 Suppl 2):S1–68.
20. Sampson HA. Food allergy: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(6):981–989.
21. Caffarelli C, Petroccione T. False-negative food challenges in children with suspected food allergy. *Lancet*. 2001;358(9296):1871–1872.
22. Metcalfe D, Sampson H. Workshop on experimental methodology for clinical studies of adverse reactions to foods and food additives. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86:421–442.
23. Niggemann B, Wahn U, Sampson HA. Proposals for standardization of oral food challenge tests in infants and children. *Pediatr Allergy Immunol*. 1994;5(1):11–13.
24. Briggs D, Aspinall L, Dickens A, et al. Statistical model for assessing the proportion of subjects with subjective sensitisations in adverse reactions to foods. *Allergy*. 2001;56(Suppl 67):83–85.
25. Chinchilli VM, Fisher L, Craig TJ. Statistical issues in clinical trials that involve the double-blind, placebo-controlled food challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(3):592–597.
26. Wilson BG, Bahna SL. Adverse reactions to food additives. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(6):499–507.
27. Simon RA. Adverse reactions to food additives. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003;3(1):62–66.
28. Fleischer DM, Bock SA, Spears GC, et al. Oral food challenges in children with a diagnosis of food allergy. *J Pediatr*. 2011;158(4):578–583.
29. Pongracic JA, Bock SA, Sicherer SH. Oral food challenge practices among allergists in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):564–566.
30. Busse PJ, Nowak-Wegrzyn AH, Noone SA, et al. Recurrent peanut allergy. *N Engl J Med*. 2002;347(19):1535–1536.
31. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, et al. Peanut allergy: recurrence and its management. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(5):1195–1201.
32. Reibel S, Rohr C, Ziegert M, et al. What safety measures need to be taken in oral food challenges in children? *Allergy*. 2000;55(10):940–944.
33. Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, et al. Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(5):1164–1168.

34. Lieberman JA, Cox AL, Vitale M, et al. Outcomes of office-based, open food challenges in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):1120–1122.
35. Jarvinen KM, Amalanayagam S, Shreffler WG, et al. Epinephrine treatment is infrequent and biphasic reactions are rare in food-induced reactions during oral food challenges in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1267–1272.
36. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(1):149–156.
37. Bindslev-Jensen C. Standardization of double-blind, placebo-controlled food challenges. *Allergy*. 2001;56(Suppl 67):75–77.
38. Rance F, Deschildre A, Villard-Truc F, et al. Oral food challenge in children: an expert review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2009;41(2):35–49.
39. Keil T, McBride D, Grimshaw K, et al. The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods. *Allergy*. 2010;65(4):482–490.
40. Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(3):582–586.
41. Rance F, Dutau G. Labial food challenge in children with food allergy [see comments]. *Pediatr Allergy Immunol*. 1997;8(1):41–44.
42. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, et al. A consensus protocol for the determination of the threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *Clin Exp Allergy*. 2004;34(5):689–695.
43. Skamstrup HK, Vestergaard H, Stahl SP, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge with apple. *Allergy*. 2001;56(2):109–117.
44. Gern J, Yang E, Evrard H, Sampson H. Allergic reactions to milk-contaminated "non-dairy" products. *N Engl J Med*. 1991;324:976–979.
45. Laoprasert N, Wallen ND, Jones RT, et al. Anaphylaxis in a milk-allergic child following ingestion of lemon sorbet containing trace quantities of milk. *J Food Prot*. 1998;61(11):1522–1524.
46. Hourihane JB, Kilburn SA, Nordlee JA, et al. An evaluation of the sensitivity of subjects with peanut allergy to very low doses of peanut protein: a randomized, double-blind, placebo- controlled food challenge study. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(5):596–600.
47. Crevel RW, Ballmer-Weber BK, Holzhauser T, et al. Thresholds for food allergens and their value to different stakeholders. *Allergy*. 2008;63(5):597–609.
48. Powell G. Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. *Compr Ther*. 1986;12(2):28–37.
49. Mehr S, Kakakios A, Frith K, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics*. 2009;123(3):e459–e464.
50. Huijbers GB, Colen AA, Jansen JJ, et al. Masking foods for food

challenge: practical aspects of masking foods for a double-blind, placebo-controlled food challenge. *J Am Diet Assoc*. 1994;94(6):645–649.
51. Vlieg-Boerstra BJ, Bijleveld CM. Van Der HS, et al. Development and validation of challenge materials for double-blind, placebo-controlled food challenges in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(2):341–346.
52. Vassilopoulou E, Douladiris N, Sakellariou A, et al. Evaluation and standardisation of different matrices used for double-blind placebo-controlled food challenges to fish. *J Hum Nutr Diet*. 2010;23(5):544–549.
53. Vlieg-Boerstra BJ, Herpertz I, Pasker L, et al. Validation of novel recipes for double-blind, placebo-controlled food challenges in children and adults. *Allergy*. 2011;66(7):948–954.
54. Sampson HA, Leung DY, Burks AW, et al. A phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(5):1309–1310.
55. Bernhisel-Broadbent J, Strause D, Sampson HA. Fish hypersensitivity. II: Clinical relevance of altered fish allergenicity caused by various preparation methods. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90:622–629.
56. Kim JS, Nowak-Wegrzyn A, Sicherer SH, et al. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):125–131.
57. Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, et al. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(5):977–983.
58. Grimshaw KE, King RM, Nordlee JA, et al. Presentation of allergen in different food preparations affects the nature of the allergic reaction—a case series. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(11):1581–1585.
59. Teuber SS. Hypothesis: the protein body effect and other aspects of food matrix effects. *Ann NY Acad Sci*. 2002;964:111–116.
60. Venter C, Pereira B, Voigt K, et al. Comparison of open and double-blind placebo-controlled food challenges in diagnosis of food hypersensitivity amongst children. *J Hum Nutr Diet*. 2007;20(6):565–579.
61. Koplin JJ, Tang ML, Martin PE, et al. Predetermined challenge eligibility and cessation criteria for oral food challenges in the HealthNuts population-based study of infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):1145–1147.
62. Eigenmann PA, Caubet JC, Zamora SA. Continuing food-avoidance diets after negative food challenges. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(8):601–605.

24

Abordaje global del diagnóstico de alergias alimentarias y directrices de alergias alimentarias

Jonathan O'B. Hourihane[1]

Hugh A. Sampson[2]

[1] *Department of Paediatrics and Child Health, University College of Cork, Ireland*

[2] *Translational Biomedical Sciences, Jaffe Food Allergy Institute Department of Pediatrics, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA*

Conceptos clave

- Una historia clínica minuciosa y detallada es la pieza fundamental en la evaluación y el diagnóstico de la alergia alimentaria.
- Las pruebas específicas *in vivo* (pruebas de función cutánea) e *in vitro* (concentraciones cuantitativas de IgE específica de alérgenos) aportan información complementaria muy sólida para el diagnóstico de alergia alimentaria, pero por sí mismas no son diagnósticas.
- La provocación alimentaria oral enmascarada sigue siendo la prueba de referencia en el diagnóstico de alergia alimentaria.
- Las novedosas estrategias *in silico,* es decir, los algoritmos que incorporan datos clínicos y de laboratorio, parecen mejorar la capacidad de los clínicos de predecir el resultado de las provocaciones alimentarias orales.

Las directrices recién publicadas auspiciadas por el NIAID sobre el diagnóstico y tratamiento de la alergia alimentaria son un paso fundamental hacia el tratamiento sistemático de estos trastornos frecuentes y complejos, causantes de síntomas que abarcan desde urticaria leve hasta anafilaxia mortal. Se han evaluado y clasificado los indicios en los que se basan muchas prácticas clínicas. Las directrices suponen un apoyo para especialistas y médicos generales a la hora de tratar trastornos que pueden provocar problemas físicos, sociales y psicológicos a las personas afectadas y sus familias, y han identificado también otras áreas en las que clínicos y académicos deben trabajar para mejorar la base científica de su especialidad [1].

¿Por qué es importante el diagnóstico sistemático de la alergia alimentaria?

La alimentación es el principal determinante externo (no genético) de la salud a largo plazo en el mundo desarrollado. Las encuestas poblacionales indican que las personas que sospechan tener una alergia alimentaria sobrestiman el trastorno en 10 órdenes de magnitud respecto a aquellos en los que el trastorno se confirma formalmente mediante PAO. Esta confirmación basada en estudios con un número relativamente bajo de personas que completaron los protocolos de provocación alimentaria oral se ha constatado en metaanálisis [2].

Muchos adultos habitualmente sanos padecen síntomas transitorios o de escasa entidad que pueden ser inespecíficos (p. ej., cefalea, distensión abdominal o retortijones). En ausencia de explicaciones alternativas adecuadas, es posible que busquen una causa externa y, por tanto, descartable/evitable de sus síntomas. Los alimentos son obviamente la primera idea. Para los adultos, esto puede significar un cambio muy pequeño en su estilo de vida que no acarrea consecuencias nutricionales relevantes. Sin embargo, lactantes y niños pequeños, que deben contar con una nutrición óptima para crecer bien, no siempre alcanzan los hitos del desarrollo apropiados con una dieta restringida, porque no se sustituyen adecuadamente las fuentes de calorías, nutrientes y micronutrientes [3]. Un axioma básico del tratamiento de las alergias alimentarias es que las dietas de eliminación solo deben llevarse a cabo con la supervisión de médicos y dietistas/nutricionistas expertos, y las dietas de eliminación diagnósticas (v. capítulo 39) deben durar poco tiempo y no mantenerse indefinidamente.

El NIAID ha definido la alergia alimentaria como reacción alimentaria adversa mediada por la inmunidad, a diferencia de las intolerancias alimentarias, en las que no es posible poner de manifiesto un mecanismo inmunitario (fig. 24.1). El conocimiento de este concepto permite que los clínicos se centren en las partes relevantes de la anamnesis dedicada a alergias y tranquilicen a las familias sobre dudas y preocupaciones dietéticas que no siempre están justificadas.

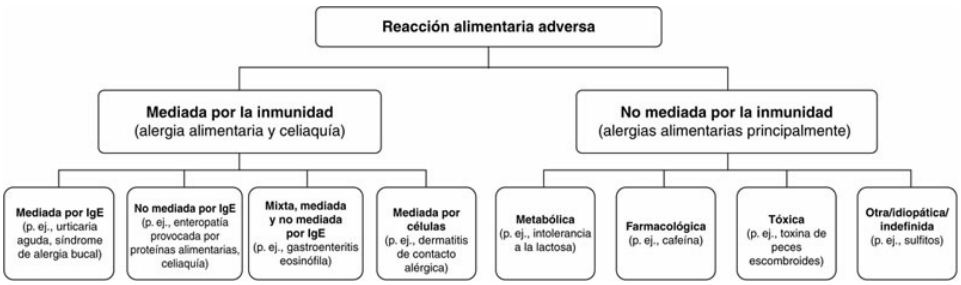


FIGURA 24.1 Nomenclatura del NIAID de las reacciones alimentarias adversas.

Tomado de la referencia bibliográfica 1.

Junto con las directrices auspiciadas por el NIAID, el Royal College of Paediatrics and Child Health del Reino Unido ha creado las Allergy Care Pathways [4], y el National Institute of Clinical Excellence (NICE) del mismo país ha publicado directrices de alergia alimentaria [5], que facilitan aún más el diagnóstico sistemático como apoyo a estas familias. Ambos documentos hacen hincapié en la gran importancia de la anamnesis obtenida minuciosamente y la exploración física exhaustiva como bases del diagnóstico correcto de alergia alimentaria. También desaconsejan vivamente el uso indiscriminado de las pruebas diagnósticas.

Una historia clínica minuciosa establecerá si es probable que el alimento sea responsable de los síntomas descritos, siempre que se tengan en mente los mecanismos subyacentes (tabla 24.1).

Tabla 24.1

Mecanismos de las reacciones alérgicas alimentarias.

Mecanismo	Trastorno	Características principales	Alimentos causales más frecuentes
Mediado por IgE (inicio agudo)	Urticaria aguda/angioedema	Los alimentos causan habitualmente urticaria aguda (20%), rara vez crónica	Fundamentalmente los «alérgenos principales» (v. texto)
	Urticaria de contacto	El contacto directo con la piel provoca lesiones. Con escasa frecuencia, estas se deben a liberación directa de histamina (no inmunitarias)	Múltiples
	Anafilaxia	Rápidamente progresiva, reacción multiorgánica que puede incluir colapso cardiovascular	Cualquiera, pero con más frecuencia cacahuetes, frutos secos, marisco, pescado, leche y huevo
	Anafilaxia alimentaria provocada por el ejercicio	El alimento desencadena anafilaxia solo si la ingesta se sigue de ejercicio	Los descritos con mayor frecuencia son trigo, marisco y apio
	Síndrome de alergia bucal (síndrome polen-alimentos)	Prurito y edema leve confinados a la cavidad bucal; es infrecuente que afecten más allá de la boca (~ 7%) y rara vez provocan anafilaxia (1-2%). Podría incrementarse tras la estación del polen	Frutas/hortalizas y verduras crudas; se toleran las formas cocinadas; ejemplos de relaciones: abedul (manzana, melocotón, pera, zanahoria), *Ambrosia* spp. (melones)
	Hipersensibilidad digestiva inmediata	Vómitos inmediatos, dolor	Alérgenos principales
Combinado, mediado por IgE y por células (inicio demorado/crónico)	Dermatitis atópica	Asociada con alergia alimentaria en ~ 35% de los niños con eccema grave o moderado	Alérgenos principales, sobre todo huevo y leche
	Esofagitis eosinófila	Los síntomas pueden incluir trastornos de la alimentación, síntomas de reflujo, vómitos, disfagia e impactación de los alimentos	Múltiples
	Gastroenteritis eosinófila	Varía según las zonas y el grado de inflamación eosinófila; puede provocar ascitis, pérdida de peso, edema, obstrucción	Múltiples
Mediado por células (inicio demorado/crónico)	Síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias	Afecta principalmente a lactantes; exposición crónica: vómitos, diarrea, crecimiento escaso, letargo; reexposición tras	Leche de vaca, soja, arroz, avena, carne

	restricción: vómitos, diarrea, hipotensión (15%) 2 h después de la ingesta	
Proctocolitis alérgica provocada por proteínas alimentarias	Heces sanguinolentas llenas de moco en lactantes	Leche (a través de la lactancia materna)
Dermatitis de contacto alérgica	A menudo laboral por restos químicos, oleorresinas. La dermatitis de contacto sistémica es una variante infrecuente secundaria a ingesta	Especias, frutas, verduras, hortalizas
Síndrome de Heiner	Infiltrados pulmonares, retraso del crecimiento, anemia ferropénica	Leche de vaca

Fuente: Reproducido de la referencia bibliográfica 6.

Las reacciones alérgicas alimentarias pueden estar mediadas por IgE o no depender de estos anticuerpos. Es frecuente encontrar que ambos mecanismos operan a la vez en una persona tras una sola exposición a un alérgeno conocido. Por ejemplo, leche de vaca que causa urticaria inmediata y agravamiento demorado de la dermatitis atópica; o que un individuo tenga reacciones mediadas por IgE a un alimento, leche de vaca por ejemplo, causantes de anafilaxia, y reacciones no mediadas por IgE a otro, pongamos el trigo, causantes de dermatitis atópica y diarrea.

La mayoría de los médicos reconocería que una urticaria facial a los 5 min de comer un alérgeno alimentario conocido, como huevos revueltos o mantequilla de cacahuete, probablemente se deba a que ese alimento es alérgeno para la persona en cuestión. La mayor parte de los médicos también se darían cuenta de que cefalea y enrojecimiento tras el consumo de alcohol es un efecto farmacológico directo, predecible y frecuente de esta sustancia, más que una alergia inusual al alcohol. El consumo de peces escombroides (p. ej., bonito, atún blanco, caballa) no totalmente frescos podría suponer la ingesta de una cantidad tóxica de histamina exógena, que cause una respuesta de tipo alérgico.

La obtención de la anamnesis centrada en las alergias alimentarias ayuda al clínico a decidir qué pruebas realizar y cuáles son las siguientes acciones. Tres preguntas clave aportan mucha información útil, basada en los mecanismos y complejos sintomáticos asociados con ellas (tabla 24.2):

1. ¿Qué sucedió?
2. ¿Con qué alimento?
3. ¿Con qué cantidad de alimento?

Tabla 24.2

Tres preguntas clave en la anamnesis centrada en las alergias alimentarias.

	Reacciones mediadas por IgE	Reacciones mediadas por células/no mediadas por IgE	Mecanismo inmunitario mixto	Reacciones de intolerancia
¿Qué ha sucedido?	Inicio súbito, cada vez que se ingiere Urticaria Angioedema Vómitos Broncoespasmo Dolor abdominal intenso/diarrea Anafilaxia	Inicio demorado o gradual, 1-24 h, cada vez que se consume Dermatitis atópica Diarrea	Mezcla de síntomas, cada vez que se ingiere	Demoradas, no siempre aparecen cada vez que se consume Posiblemente estén implicados varios días de consumo Retortijones, distensión abdominal Diarrea Cambios de humor en niños pequeños
¿Con qué alimento?[a]	Leche, huevo, cacahuetes, frutos secos, pescado, marisco, kiwi (trigo y soja con mucha menos frecuencia)	Leche, huevo, trigo, soja	Alérgenos frecuentes y también frutas y cereales en la esofagitis eosinófila Arroz, trigo, soja en los síndromes de enterocolitis	Trigo (hay que descartar celiaquía) Leche Frutas
¿Con qué cantidad de alimento?	Cantidades pequeñas de un alimento consumido infrecuentemente o nunca ingerido a sabiendas	En ocasiones se toleran pequeñas cantidades		A menudo son necesarias cantidades más grandes para provocar síntomas

[a] La capacidad alérgena de cada alimento puede variar con la forma de cocinarlo; por ejemplo, un huevo al horno es mucho menos alérgeno que un huevo menos cocinado; la leche es similar, y el cacahuete resulta más alérgeno si está tostado.

¿Qué sucedió?

Por lo general, no resulta difícil diferenciar los dos mecanismos asociados a alergias si la historia clínica centrada en alergias se realiza minuciosamente.

Las reacciones mediadas por IgE suelen ser muy estereotipadas en cuanto a los síntomas provocados y habitualmente empiezan casi de inmediato; la mayoría de las personas o sus cuidadores refieren que comienzan a los 5-10 min de la ingesta. La definición de anafilaxia del NIAID permite la inclusión de síntomas que aparecen en las 2 h posteriores a la exposición al alérgeno. Nuestra experiencia clínica es que la mayoría de las reacciones alérgicas alimentarias mediadas por IgE durante las provocaciones o reacciones comunitarias referidas con fiabilidad comienzan muy poco después de la ingesta de alérgeno alimentario conocido, en unos minutos. No obstante, este «límite superior» de 2 h permite una definición inclusiva y amplia de anafilaxia, y resulta útil en el contexto clínico, especialmente porque los alimentos son los principales desencadenantes no yatrógenos de episodios de anafilaxia en la comunidad [7]. La mayoría de las reacciones mediadas por

IgE alcanzan su cénit en la primera hora, pero las reacciones bifásicas son bien conocidas y representan una inusual pero importante característica, que no se debe «pasar por alto», de las reacciones anafilácticas [8]. Una urticaria mantenida durante 5 días indica que su causa no es la alergia alimentaria, a no ser que sea posible identificar la ingesta del alérgeno a lo largo del período de tiempo en cuestión.

Los requisitos de señales intracelulares y reclutamiento de células significan que los síntomas no mediados por IgE empiezan más despacio. Los síntomas no mediados por IgE, como dermatitis atópica, hemorragia rectal por colitis y demás, pueden tardar 24 h o más en manifestarse con un comienzo gradual y progresivo, y es posible que su resolución lleve varios días. Por el contrario, otras reacciones enteropáticas, como el síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias, también tienen un inicio demorado, pero a veces aparecen bruscamente, 2-3 h después del consumo de proteínas alimentarias, con un deterioro notable de la circulación periférica e hipotensión, y responden mejor a la reanimación con líquidos que a la adrenalina.

¿Cuál es el alimento sospechoso?

Aunque la bibliografía presenta casi 200 alimentos diferentes implicados en reacciones alérgicas alimentarias, sabemos desde hace más de dos décadas que el repertorio de alimentos causantes de reacciones mediadas por IgE es mucho más pequeño de lo que se sospechó inicialmente. El 95% de los niños con reacciones mediadas por IgE reacciona a uno de los alérgenos alimentarios principales, incluso si la reacción índice fue a otro alimento. Esta lista de alimentos, que al principio recibió el ilustrativo nombre de «los ocho grandes», ha sido ampliada, y en Europa y Australia existen leyes que obligan a que esos alimentos se incluyan en el etiquetado cuando formen parte de los ingredientes [9].

Algunos alimentos se asocian más con un mecanismo que otro. La leche de vaca y el huevo de gallina causan con frecuencia urticaria/angioedema (mediados por IgE) y agravamientos más demorados del eccema (no mediado por IgE). Por el contrario, el cacahuete causa casi exclusivamente síntomas mediados por IgE y solo rara vez se implica con certeza en reacciones aisladas no mediadas por IgE. Dedicar la anamnesis a los síntomas provocados es más útil que centrarse en el alimento, no obstante, porque las respuestas alimentarias típicas mediadas por IgE pueden aparecer con cualquier alimento.

¿Qué cantidad de alimento?

Los mecanismos inmunitarios implicados en las reacciones mediadas por IgE determinan que cantidades muy pequeñas de alimento son capaces de provocar reacciones, y que aparecerá una reacción cada vez que se consuma

ese alimento si se supera la dosis umbral del alérgeno (v. «Provocaciones alimentarias orales», en el capítulo 23). Debido a la escasa cantidad de alimento necesaria para provocar reacciones mediadas por IgE, no es frecuente que niños o adultos puedan ingerir más que una cantidad minúscula sin sufrir reacciones. Sin embargo, sí es posible que en las reacciones no mediadas por IgE se toleren pequeñas cantidades del alérgeno sin desarrollar síntomas. Los antecedentes de consumo seguro de un alimento en múltiples ocasiones en raciones diarias medias hacen que el diagnóstico de alergia a ese alimento sea muy improbable [6]. Esto llevaría a un clínico juicioso a sospechar intolerancia al alimento o bien un diagnóstico distinto sin base inmunitaria (v. fig. 24.1). En ocasiones resulta difícil determinar la cantidad de alimento consumida en reacciones accidentales, a menos que sea posible valorar con exactitud el tamaño de la ración. Un bocado puede ser grande o pequeño, según la edad y el apetito del consumidor (fig. 24.2).

FIGURA 24.2 Los niños de distinta edad dan bocados de tamaño diferente, lo que podría afectar a las dosis del alérgeno alimentario consumido. Esta rebanada de pan fue mordida por cuatro niños con edades de 9 años (superior izquierda), 7 años (superior derecha), 3 años (inferior derecha) y 23 meses (inferior izquierda).

De la anamnesis centrada a las pruebas *in vivo* e *in vitro* específicas

Ningún síntoma individual o signo clínicamente observable es patognomónico de alergia alimentaria, y todos los síntomas y signos podrían explicarse por sí mismos, aislados, por otros mecanismos. Por ejemplo, una urticaria tal vez se deba al contacto con ortigas o picadura de abeja. El angioedema está causado a veces por virosis o medicamentos. La hipotensión se explica por un síncope. Sin embargo, la aparición conjunta de estos signos clínicos ejemplares en el contexto de un episodio cotidiano en la vida familiar en el que se consumen alimentos facilita su identificación. Hoy en día, pedir a las familias que utilicen su móvil o cámara digital para documentar las reacciones producidas entre las citas se ha convertido en una parte importante de la práctica alergológica. Cuando un niño o adulto acude por primera vez, un clínico experimentado puede empezar a ahondar en la anamnesis para determinar qué pruebas son necesarias.

La mayoría de los alergólogos y muchos clínicos no especialistas tienen acceso a las pruebas intraepidérmicas (PIE) o a determinaciones de IgE sérica específica de alimentos. El capítulo 21 se ocupa de sus limitaciones e indicaciones, pero hay que destacar una y otra vez que estas pruebas, individualmente y en conjunto, tienen unos excelentes valores predictivos negativos, con valores predictivos positivos más bajos. La interpretación de sus resultados positivos y negativos se ve afectada por la probabilidad preprueba de que el trastorno esté presente en la población estudiada [10]. En un entorno donde la prevalencia del trastorno en cuestión (en este caso, la alergia alimentaria) sea baja, es decir, en una encuesta comunitaria donde la prevalencia probable conocida es inferior al 10%, incluso en lactantes, las pruebas indiscriminadas de IgE mediante pruebas intraepidérmicas solo tendrían un valor predictivo positivo del 50% [11,12]. Por el contrario, en las pruebas de niños y adultos derivados a una consulta de alergias (donde la prevalencia preprueba probable es mayor), el valor predictivo positivo puede alcanzar cifras mucho más altas, del 80-90% [13] (y observaciones de los autores). El uso de los valores absolutos de habones provocados en pruebas cutáneas ha mostrado que las cifras más altas, por ejemplo 8 mm con cacahuete, se asocian con una probabilidad mayor de confirmar el diagnóstico en una provocación formal y, aún más importante, con persistencia probable en vez de resolución [14].

Las pruebas intraepidérmicas son sencillas de realizar y, con la formación apropiada, resultan altamente reproducibles cuando un solo profesional las realiza regularmente. Ya no es una práctica aceptable comunicar exclusivamente el tamaño relativo del habón específico del alérgeno comparado con el tamaño del control de histamina (p. ej., «césped 2+», «huevo 4+»). A pesar de todo, un control positivo de 3 mm es el mínimo

necesario para confirmar que el arco neurovascular de la piel está «activo» o indemne y no ha sido suprimido por medicamentos, como antihistamínicos de acción prolongada. Esto es así para asegurar que las PIE negativas lo son realmente, y no se trata de falsos negativos. Del mismo modo, siempre hay que usar un control negativo con el fin de cerciorarse de la ausencia de dermografismo, que podría conducir a sobreinterpretar las PIE, con la consecuencia de resultados falsos positivos en la prueba.

Existen múltiples preparados comerciales de los alérgenos alimentarios más frecuentes y, en la mayoría de los casos, los resultados de distintos centros que emplean las mismas soluciones son comparables, a pesar de la limitación bien conocida de la ausencia de estándares internacionales para regularizar los reactivos de las pruebas intraepidérmicas. Los métodos de medición y las técnicas exactas varían, pero, por lo general, se leen a los 15-20 min de realizar la prueba inicial. Los habones y la respuesta de eritema provocados suelen resolverse tras un período de tiempo similar. Alimentos menos frecuentes, como piña, maíz dulce y alimentos frescos, pueden usarse en pruebas de «punción más punción», en las que la lanceta se inserta en el alimento a prueba antes de puncionar la piel en las PIE. La dosis introducida con esta técnica es menos predecible que la correspondiente a las soluciones comerciales, y en ocasiones las reacciones son más importantes en las pruebas cutáneas con punción más punción que en aquellas que utilizan soluciones comerciales. La otra indicación principal de las pruebas de punción más punción es el estudio de alimentos que sabemos que contienen alérgenos lábiles/inestables, como las frutas (manzanas, cerezas, kiwi; v. capítulo 12), cuyas soluciones comerciales quizás no sean fiables. Las directrices del NIAID desaconsejan explícitamente el uso de las pruebas intradérmicas por la ausencia de estandarización y el mayor riesgo percibido de reacciones sistémicas [1].

Una ventaja importante de las pruebas cutáneas respecto a los análisis de laboratorio diagnósticos es la inmediatez del resultado y la posibilidad de repetir la prueba inmediatamente si hay dudas sobre los resultados en cualquier cita (tabla 24.3). Aunque a los niños pequeños pueden resultarles molestas, es posible realizarlas en la mayoría de los niños siempre que su dermatitis atópica no sea extensa. Los padres parecen recordar mejor los resultados de las PIE que los análisis de sangre.

Tabla 24.3

Fortalezas y debilidades de las pruebas intraepidérmicas y los análisis *in vitro* de IgE específica de alérgenos.

	Prueba cutánea	Prueba *in vitro*
Habilidad del operador	++ A la cabecera del paciente/consulta, las habilidades clínicas son importantes	++ Técnico de laboratorio, mayormente automatizadas
Coste por alérgeno puesto a prueba	Bajo	Alto
Rapidez de la prueba/de los resultados	+/++++	+/−
Estandarización del sustrato	+	++
Variedad de sustratos	+++++	+ según el mercado

Aceptabilidad para el paciente		
Niños	++ relacionada con la edad	+/− relacionada con la edad
Adultos	++	+
Comparación entre pruebas (usando los mismos sistemas y técnicas)	+	+++
Recuerdo del paciente/padres del resultado de la prueba	+++	+
Almacenamiento/recuperación del resultado	Los informes en papel pueden archivarse incorrectamente/perderse	Registro informático/técnicas de laboratorio estandarizadas

El uso de pruebas *in vitro* de IgE específica de alérgenos mediante análisis de sueros se ha estandarizado mucho en los últimos 20 años. Distintas empresas han desarrollado tecnologías diferentes y las comparaciones relevantes muestran bastantes similitudes, suficientes para asegurar que tienen grandes parecidos y también diferencias, de modo que se recomienda a los usuarios finales (clínicos por lo general) que se familiaricen con los sistemas locales y sus intervalos de referencia específicos de los análisis en el sistema de laboratorio que estén utilizando [15,16] (v. capítulo 20).

En una situación similar a la relacionada con las pruebas intraepidérmicas, las características de la población estudiada afectan a la interpretación de las pruebas. Sabemos que la edad y la presencia o ausencia de dermatitis atópica influyen significativamente en las concentraciones séricas de IgE. A menudo se da el caso, observado en todas las consultas de alergia del mundo, que personas con dermatitis atópica tienen concentraciones muy elevadas de IgE específica de alimentos frecuentemente alérgenos, a pesar de su consumo seguro constatado o la ausencia de antecedentes de episodios adversos tras la exposición a esos alimentos. Niños y lactantes con dermatitis atópica pueden seguir dietas innecesariamente restringidas de acuerdo con los resultados de esas pruebas indiscriminadas, una opción totalmente desaconsejable [17]. Las concentraciones de IgE específica de alérgenos así obtenidas pueden superar incluso los valores predictivos positivos derivados de otros grupos evaluados. Es una situación frecuente que los individuos sean derivados a alergología con un diagnóstico no confirmado de alergia alimentaria basado en esos análisis indiscriminados, realizados sin el conocimiento necesario de la patogenia de la alergia alimentaria, especialmente en personas con dermatitis atópica.

A pesar de todo, los análisis de IgE sérica específica de alérgenos son una pieza fundamental en el diagnóstico de alergia alimentaria. Estudios extensos en varios centros internacionales han mostrado que las concentraciones séricas de IgE específica de alérgenos pueden usarse para predecir en sentido positivo los resultados de provocaciones alimentarias formales y, con más fiabilidad, en sentido negativo; es decir, identifican correctamente aquellos que han tenido provocaciones negativas [13]. Hace menos tiempo, varios estudios han demostrado que la cuantificación de las concentraciones contra proteínas componentes del alimento podría ser más predictiva de reactividad alérgica que el uso de proteínas alimentarias complejas; por ejemplo, Ara h 2 para la alergia al cacahuete [18-20], Gly m 5 para la soja [21], Cor a 1 para la alergia a la avellana [22], etc.

Los primeros estudios provenían de poblaciones muy seleccionadas

atendidas en centros de referencia nacionales y supranacionales, pero sus hallazgos han sido confirmados en su mayor parte por otros estudios. Sigue presente la cuestión de la variación local, entre centros e internacional de poblaciones y prácticas de derivación, que de nuevo lleva a las organizaciones nacionales e internacionales a recomendar encarecidamente a los alergólogos que generen sus propios datos locales y usen estos a la hora de aconsejar a los pacientes sobre evitación de alérgenos y cuando seleccionen personas para provocaciones alimentarias formales. No obstante, la prueba diagnóstica de referencia es la PAO (v. capítulo 23), y muchos alergólogos en consultas comunitarias o centros no especializados no realizan de rutina estas pruebas tan laboriosas y siguen confiando en sus anamnesis centradas en alergias minuciosamente obtenidas y los resultados de las pruebas *in vitro* e *in vivo* para establecer juicios clínicos profesionales de sus pacientes.

Las PAO están actualmente muy estandarizadas y cada vez más centros están desarrollando las habilidades necesarias para realizarlas con seguridad, pero siempre es necesario informar a las familias de que las provocaciones alimentarias, incluso en centros expertos, no carecen de riesgos [8,23]. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que un diagnóstico definitivo de alergia alimentaria mediante PAO tiene casi el mismo impacto positivo en la calidad de vida relacionada con alergias alimentarias cuando la provocación «fracasa», es decir, el paciente reacciona al alimento, que cuando «tiene éxito», o el alimento se tolera, porque un elemento importante de ansiedad paterna y del niño relacionada con la alergia alimentaria se debe a la incertidumbre sobre lo que podría suceder la próxima vez [24] (v. capítulo 44). Aunque los estudios a largo plazo muestran que algunas personas, no todas, progresan de manifestaciones de enfermedad leve a otras más graves [25-27], no ha sido posible delimitar con fiabilidad los factores que podrían usarse al inicio de la marcha atópica para identificar a estos individuos (que empeorarán progresivamente o estarían en riesgo de hacerlo) con más precisión.

Uso de pruebas cutáneas y análisis de sangre en el seguimiento de los pacientes

Varios centros punteros han demostrado que las PIE y los análisis de sangre secuenciales pueden usarse a lo largo del tiempo para que los médicos sean capaces de dirigir mejor a las familias respecto a las dietas de evitación mantenidas, si los síntomas no muestran mejoras, o bien señalar cuándo es posible reintroducir un alimento. Se usan curvas de supervivencia para seguir a los pacientes a lo largo de la infancia que han mostrado que las cifras iniciales y máximas de IgE específica de alérgenos pueden utilizarse para pronosticar la resolución o persistencia. El grupo de Baltimore ha publicado estos datos para huevo y leche [28,29], pero también aquí el sesgo de derivación y los criterios de selección de pacientes para las provocaciones definitivas quizás sean específicos de cada centro [8,30]. Asimismo, se pueden emplear combinaciones de PIE y concentraciones de IgE específica [31], y hay que tener en cuenta el efecto de las diferencias asociadas a la edad sobre los valores predictivos de los resultados [32].

Los resultados de las pruebas en ocasiones caen desde cifras superiores a los valores predictivos positivos a la zona gris/indeterminada o bien se hacen negativos. En este caso poco habitual, sería aceptable introducir un alimento en el domicilio, porque el riesgo de reacción es muy bajo (< 5%). Es más frecuente que los valores correspondientes a la «zona gris»/indeterminada (por debajo del valor predictivo positivo al 95%, pero no totalmente negativos) sigan estando bajos o desciendan, pero no se hagan negativos. En estos casos, el clínico tiene que considerar la presentación original. ¿Se trató de una verdadera anafilaxia o fue realmente una reacción cutánea leve? ¿Cuál es el estado del asma (un asma inestable obliga a posponer la PAO, ya sea en el domicilio o el hospital)? ¿Cuáles son las preferencias/dudas de la familia sobre este tema? Algunas familias que el personal de la consulta cree que podrían introducir el alimento en casa con el apoyo de los profesionales no son capaces de planteárselo siquiera, y hay que ofrecerles una provocación hospitalaria. Otras familias aparentemente más competentes quizás necesiten una explicación completa de los riesgos implicados de modo que no se lleve a cabo informalmente. Otras nunca accederán a las provocaciones en el domicilio o el hospital, pero esto es infrecuente cuando se inicia una relación/diálogo productivo con el niño y sus padres al principio de la vida del niño (tabla 24.4).

Tabla 24.4

Consideraciones en la decisión de recomendar la provocación con el alimento evitado en el domicilio o el hospital.

	Provocación domiciliaria	Provocación hospitalaria
Alimento de alto riesgo, posiblemente persistente	No	Sí

Alimento de alto riesgo, posiblemente persistente	No	Sí
Alimento de bajo riesgo, resolución probable	Sí	En caso necesario
Anafilaxia constatada	No	Sí
Reacción bifásica	No	Sí, es precisa una observación prolongada
Estado del asma		
Estable	Posiblemente	Sí
No estable	No	No
Actitud de la familia hacia la provocación	Competentes y seguros	Preocupados

Las reacciones alérgicas alimentarias bifásicas están bien descritas, pero son infrecuentes [8]. Estos casos precisan consideraciones especiales, y se prefiere la provocación hospitalaria en la mayoría de ellos, debido al período prolongado de supervisión/observación necesario después de la prueba.

En la determinación del resultado de una exposición a un alérgeno alimentario participan muchos factores. Estos pueden cambiar entre una reacción y la siguiente (fig. 24.3), y estas modificaciones quizás expliquen la mayor parte de la variabilidad entre reacciones en cuanto a la gravedad y el resultado que resulta tan desesperante a familias y médicos. Una PAO está diseñada y tiene como fin minimizar el impacto de la mayoría de las variables controlables, algo imposible en entornos comunitarios.

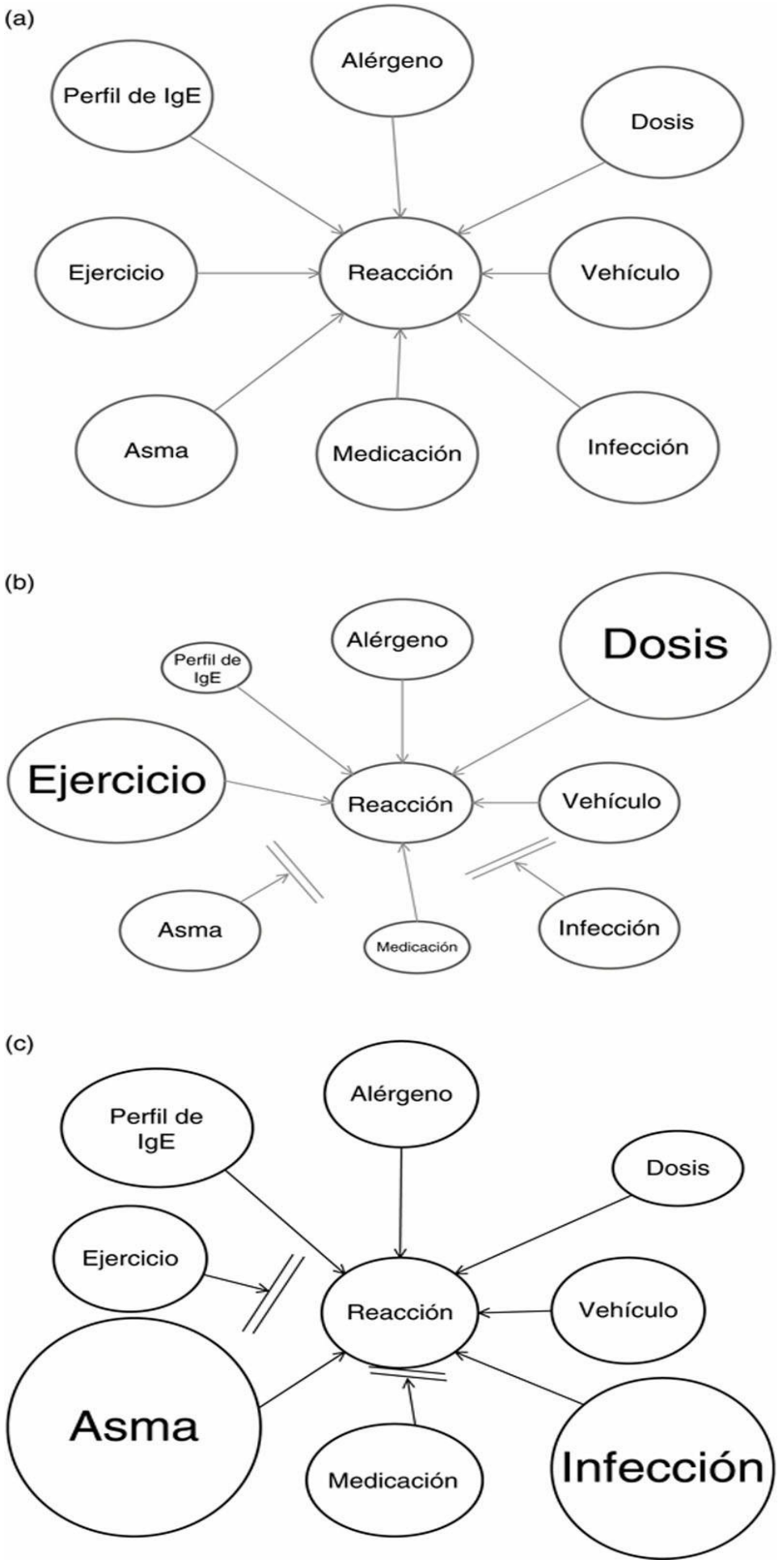

(a)
Alérgeno
Perfil de IgE
Dosis
Ejercicio
Reacción
Vehículo
Asma
Medicación
Infección
(b)
Alérgeno
Perfil de IgE
Dosis
Ejercicio
Reacción
Vehículo
Asma
Medicación
Infección
(c)
Alérgeno
Perfil de IgE
Dosis
Ejercicio
Reacción
Vehículo
Asma
Medicación
Infección

FIGURA 24.3 (a) Todos los factores de riesgo contribuyentes a la gravedad de una reacción se ponderan equitativamente. (b) Ponderación variable de algunos factores activos y otros inactivos en una reacción alérgica alimentaria. (c) La ponderación de factores puede variar de una reacción a otra.

Las pruebas intraepidérmicas y los análisis de IgE específica se han usado durante muchos años para intentar predecir quién reaccionará en una PAO y quién no lo hará. Sin embargo, por sí mismas, o incluso en una combinación simple, estas dos piezas clave del arsenal diagnóstico del alergólogo no son suficientes, por los motivos mencionados anteriormente. Además, no todos los servicios de alergia realizan PAO en todos los casos, ya que son laboriosas y consumen mucho tiempo. Los antecedentes de anafilaxia son reseñados a menudo como razón para no realizar una provocación alimentaria oral, a pesar de la aparición conocida de resolución en personas que han sufrido reacciones anafilácticas documentadas previamente. Nuestro grupo y otros hemos explorado cómo interaccionan las variables del paciente y las variables relacionadas con la naturaleza del alérgeno para determinar el resultado de una PAO. Las estrategias bioinformáticas con análisis a base de micromatrices de la diversidad de epítopos de reconocimiento en la alergia al cacahuete son capaces de discriminar entre personas alérgicas y tolerantes al cacahuete [33]. Se han descrito otros métodos de complejidad variable que emplean datos más disponibles o accesibles (tabla 24.5).

Tabla 24.5

Comparación de tres estrategias diferentes para cuantificar el riesgo de resultados positivos en las provocaciones, usando datos clínicos y de pruebas disponibles antes de la provocación.

	Dunngalvin (2011) [34]	Cianferoni (2012) [35]	Zomer-Kooijker (2012) [36]
Diseño	1. Fase retrospectiva, dos centros 2. Fase de desarrollo prospectivo, un centro 3. Fase de validación, un centro	Retrospectivo, un centro	Prospectivo, un centro
Participantes	Fase 1: 429 Fase 2: 289 Fase 3: 70	983	129
% de provocaciones positivas	Fase 1: 40% Fase 2: 53-58% Fase 3: 50-57%	47%	42%
Alimentos	Leche, huevo, cacahuete	Leche, huevo, cacahuete	Leche, huevo, cacahuete
Sexo	66% varones	68% varones	63% varones
Edad media	7 años	5 años	4,9 años
Factores clínicos asociados con resultado positivo en la provocación			
Edad en la provocación	Sí	Sí	No
Alimento índice	Sí	No	Sí
Gravedad de reacciones previas	Sí	Sí, especialmente reacciones no cutáneas	No
Tiempo hasta el inicio de la reacción	No descrito	No descrito	Sí
Tamaño del habón en la PIE	Sí	Sí	No
Concentración de IgEesp	Sí	Sí	Sí
IgE total	Sí, como IgE total-IgE específica	No descrita	No descrita
Resultado	Índice de probabilidad 0-1	Índice de provocación alimentaria oral 0-4	Puntuación 0-10
Área bajo la curva (ABC)/precisión	ABC 94-97% 97% positiva 94% negativa	Puntuación 0-1 > 90% de precisión para provocación negativa Puntuación 3-4: 62-92% de precisión para anafilaxia	≤ 3: PAO positiva improbable ≥ 9: PAO positiva muy probable ABC 0,9 97% de precisión global
Herramienta desarrollada	Aplicación de móvil/ordenador de sobremesa en desarrollo	Sistema de puntuación sencillo	No descrito

PIE, pruebas intraepidérmicas.

Cianferoni et al. [35] revisaron retrospectivamente casi 1.000 provocaciones alimentarias en una sola unidad entre 2004 y 2010, y encontraron que cuatro factores simples se asociaban con PAO positiva/fracaso: IgE específica positiva, tamaño del habón en la PIE, síntomas previos y reacción no cutánea previa. Un sistema de puntuación sencillo mostró capacidades variables de predecir fracaso en la PAO para los tres alimentos estudiados. Zomer-Kooijker et al., en Utrecht, Países Bajos, han presentado datos similares sobre las provocaciones de un único año en un solo centro [36]. Nuestro grupo ha examinado casi 800 provocaciones realizadas en dos centros usando

protocolos idénticos y ha validado de forma prospectiva los hallazgos retrospectivos en una cohorte de validación prospectiva distinta (fig. 24.4) [34].

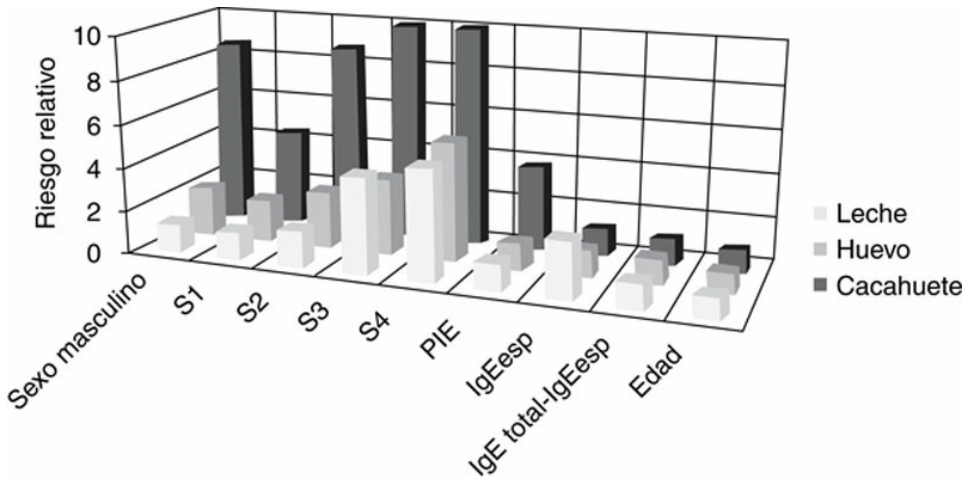


FIGURA 24.4 Las distintas manifestaciones clínicas contribuyen de forma diferente al riesgo relativo global de una PAO positiva. S1, solo síntomas de un único sistema (piel, bucal o digestivo); S2, síntomas respiratorios superiores y digestivos o de dos sistemas; S3, síntomas respiratorios inferiores o de tres sistemas; S4, síntomas cardiovasculares o de cuatro sistemas. Tomado de los datos de la referencia bibliográfica 34.

Otros trabajos recientes muestran que esos análisis funcionan bien con datos incompletos y ante provocaciones realizadas utilizando formas de un alimento concreto con distinta capacidad alérgena conocida, por ejemplo, usando huevo cocido, muy pasado o poco cocinado [37].

Aunque esas estrategias *in silico* resultan muy alentadoras para todos los alergólogos, aún será necesario realizar un juicio clínico competente sobre cómo y cuándo realizar provocaciones alimentarias y la capacidad de llevar a cabo, supervisar e interpretar pruebas sencillas, como PIE y determinación de IgE específica; y los sistemas nacientes a base de chips y las pruebas dinámicas complejas como PAO significarán que la alergología clínica seguirá siendo un área de gran interés académico en el futuro predecible.

Bibliografía

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):S1–S58.
2. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):638–646.
3. Fox AT, Du Toit G, Lang A, Lack G. Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(6):566–569.
4. Royal College of Paediatrics and Child Health. Allergy Care Pathways for Children Food Allergy. London: RCPCH, 2011. Available at www.rcpch.ac.uk/allergy/foodallergy.
5. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). *Food Allergy in Children and Young People: Diagnosis and Assessment of Food Allergy in Children and Young People in Primary Care and Community Settings*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.
6. Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. ICON: Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):906–920.
7. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):391–397.
8. Jarvinen KM, Amalanayagam S, Shreffler WG, et al. Epinephrine treatment is infrequent and biphasic reactions are rare in food-induced reactions during oral food challenges in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1267–1272.
9. Anon. Directive 2003/89/EC of the European Parliament and the Council of 10 November 2003 amending Directive 2000/13/EC as regards indication of the ingredients present in foodstuffs. Offic J Eur Union L 308/15, November 25, 2003.
10. Roberts G, Lack G. Food allergy—getting more out of your skin prick tests. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(11):1495–1498.
11. Kagan RS, Joseph L, Dufresne C, et al. Prevalence of peanut allergy in primary-school children in Montreal. *Canada. J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(6):1223–1228.
12. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):668–676: e1–2.
13. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(5):891–896.
14. Ho MH, Wong WH, Heine RG, Hosking CS, Hill DJ, Allen KJ. Early

clinical predictors of remission of peanut allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:731–736.
15. Wang J, Godbold JH, Sampson HA. Correlation of serum allergy (IgE) tests performed by different assay systems. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(5):1219–1224.
16. Hamilton RG, Mudd K, White MA, Wood RA. Extension of food allergen specific IgE ranges from the ImmunoCAP to the IMMULITE systems. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107(2):139–144.
17. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy*. 2007;62(7):723–728.
18. Codreanu F, Collignon O, Roitel O, et al. A novel immunoassay using recombinant allergens simplifies peanut allergy diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154(3):216–226.
19. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1):191–197.
20. Asarnoj A, Movérare R, Üstblom E, et al. IgE to peanut allergen components: relation to peanut symptoms and pollen sensitization in 8-year-olds. *Allergy*. 2010;65(9):1189–1195.
21. Holzhauser T, Wackermann O, Ballmer-Weber BK, et al. Soybean (Glycine max) allergy in Europe: Gly m 5 (beta-conglycinin) and Gly m 6 (glycinin) are potential diagnostic markers for severe allergic reactions to soy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):452–458.
22. Flinterman AE, Akkerdaas JH, Knulst AC, van Ree R, Pasmans SG. Hazelnut allergy: from pollen-associated mild allergy to severe anaphylactic reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(3):261–265.
23. Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(5):1164–1168.
24. DunnGalvin A, Cullinane C, Daly DA, Flokstra-de Blok BM, Dubois AE, Hourihane JO. Longitudinal validity and responsiveness of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire—Parent Form in children 0-12 years following positive and negative food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(3):476–485.
25. Hourihane JO, Kilburn SA, Dean TP, Warner JO. Clinical characteristics of peanut allergy. *Clin Exp Allergy*. 1997;27:634–639.
26. Van der Leek TK, Liu AH, Stefanski K, Blacker B, Bock SA. The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE. *J Pediatr*. 2000;137:749–755.
27. Ewan PW, Clark AT. Efficacy of a management plan based on severity assessment in longitudinal and case-controlled studies of 747 children with nut allergy: proposal for good practice. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:751–756.

28. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1172–1177.
29. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1413–1417.
30. Yanishevsky Y, Daly D, Cullinane C, Hourihane JO'B. Differences in treatment of food challenge-induced reactions reflect physicians' protocols more than reaction severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:182.
31. Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):387–391.
32. Boyano-Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Martín-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(2):304–309.
33. Lin J, Bruni FM, Fu Z, et al. A bioinformatics approach to identify patients with symptomatic peanut allergy using peptide microarray immunoassay. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1321–1328: e5.
34. DunnGalvin A, Daly D, Cullinane C, et al. Highly accurate prediction of food challenge outcome using routinely available clinical data. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):553–840.
35. Cianferoni A, Garrett JP, Naimi DR, Khullar K, Spergel JM. Predictive values for food challenge-induced severe reactions: development of a simple food challenge score. *Isr Med Assoc J*. 2012;14:24–28.
36. Zomer-Kooijker K, Slieker MG, Kentie PA, van der Ent CK, Meijer Y. A prediction rule for food challenge outcome in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(4):353–359.
37. DunnGalvin A, Segal LM, Clarke A, Alizadehfar R, Hourihane JOB. Validation of the Cork-Southampton Food Challenge Outcome Calculator in a Canadian sample. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):230–232.

Conflicto de intereses: Jonathan O'B. Hourihane mantiene, de forma conjunta con un colaborador y con el University College de Cork, Irlanda, una patente sin ánimo lucro para la calculadora informatizada mencionada en este capítulo.

25

Antígenos alimentarios ocultos y con reactividad cruzada

Scott H. Sicherer *Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA*

Conceptos clave

- Las suposiciones falsas sobre la alergia alimentaria múltiple o los diagnósticos erróneos pueden derivar de las reacciones a los ingredientes ocultos, o de pruebas positivas de alergia alimentaria con reactividad cruzada.
- La exposición oculta o inesperada a alérgenos alimentarios puede producirse debido a ingredientes no declarados, por contacto cruzado con un alérgeno o por la exposición inesperada a través de portadores de proteínas alimentarias, como los besos, las proteínas transportadas por el aire, o por fármacos y cosméticos.
- Entre los alimentos relacionados, la sensibilización cruzada (pruebas positivas) es más frecuente que la reactividad cruzada clínica.
- La reactividad cruzada clínica es más frecuente (> 35%) entre los frutos secos, los pescados, los mariscos, determinadas leches de mamíferos y ciertas frutas que entre los cereales y las legumbres (< 20%).
- Puede ser necesaria la individualización mediante pruebas

y provocaciones alimentarias orales para confirmar la tolerancia a los alimentos que pueden tener reactividad cruzada.

Introducción

Los dos temas que se tratan en este capítulo, las reacciones alérgicas a los alérgenos alimentarios ocultos y con reactividad cruzada, pueden dar lugar a una conclusión equivocada de alergia alimentaria múltiple. En la tabla 25.1 se enumeran varias de las consideraciones para evaluar las posibles alergias a múltiples alimentos. Las reacciones a los alérgenos alimentarios ocultos que se atribuyen erróneamente a un ingrediente conocido del alimento causante pueden conducir a la falsa suposición de alergia alimentaria múltiple o a un diagnóstico erróneo. La reactividad cruzada puede ser responsable de las reacciones a una variedad de alimentos relacionados, de origen vegetal o animal, debido a las reacciones inmunitarias hacia proteínas homólogas compartidas entre ellos. Sin embargo, las respuestas inmunitarias, que se reflejan por las pruebas positivas de la IgE específica a los alimentos relacionados, no indican necesariamente alergia clínica; por lo tanto, puede considerarse erróneamente una alergia alimentaria múltiple a no ser que se realicen más pruebas para comprobar la tolerancia a los alimentos relacionados que no se ingirieron sin síntomas. Aquí no se hace hincapié en los temas relativos a las proteínas de los alimentos específicos que con frecuencia son responsables de las reacciones cruzadas, el síndrome de alergia bucal (reactividad cruzada entre el polen y los alimentos), los métodos de diagnóstico y el tratamiento de la alergia alimentaria. En este capítulo se introducen conceptos y se proporciona información para mejorar la evaluación de los pacientes con una posible alergia alimentaria múltiple, con respecto a los alérgenos alimentarios ocultos y de reactividad cruzada.

Tabla 25.1

Consideraciones cuando se evalúa a pacientes con alergia alimentaria múltiple aparente.

Tipo	Causa	Ejemplo
Reacciones verdaderas a múltiples tipos de alimentos		
Alergia verdadera	Reacciones alérgicas verdaderas a múltiples y diversos alérgenos alimentarios. Por lo general, en pacientes muy atópicos	Reacciones a los huevos, la leche, el trigo y la soja en un niño
Intolerancia	Trastornos no inmunomediados que causan reacciones adversas cuando se ingieren varios alimentos	Intolerancia a la grasa que causa molestias digestivas cuando se ingieren carnes grasas; deficiencia de lactasa que da lugar a síntomas causados por la leche; intolerancia a la fructosa o el sorbitol que produce diarrea «ácida» causada por múltiples frutas
Reactividad cruzada	Proteínas homólogas entre alimentos, y entre alimentos y alérgenos ambientales	Síndrome de alergia al polen, síndrome látex-fruta, panalérgenos en alimentos relacionados
Suposición falsa de alergia alimentaria múltiple		
Múltiples PIE/RAST positivas	Múltiples pruebas de anticuerpos IgE son positivas y se asume que las reacciones están relacionadas sin más evaluación (anamnesis, provocación alimentaria oral)	Se hacen pruebas inadecuadas a un individuo atópico para una amplia batería de alérgenos, muchas pruebas son positivas y se le dice que evite todos esos alimentos
Ingredientes ocultos	Reacciones aparentemente a diversos productos, debidas a la exposición a una fuente oculta/inesperada de uno o varios alérgenos previamente identificados	Los niños alérgicos a la leche reaccionan a los postres de soja y al atún en conserva porque contienen caseína
Pruebas no comprobadas	Uso de pruebas no comprobadas/experimentales que identifican múltiples alimentos problemáticos por síntomas potencialmente vagos	La prueba de anticuerpos IgG identifica 43 alimentos que presuntamente causan debilidad en los pacientes ancianos
Psicológica	Un episodio traumático anterior relacionado con la alergia alimentaria se generaliza hasta un número creciente de reacciones que se basan en factores desencadenantes psicológicos	Paciente con una alergia grave a los cacahuetes que sufre palidez y síncope cuando se expone a un producto que cree que contiene cacahuetes, pero que no los contiene
Percepción errónea	Molestias crónicas que se atribuyen a las reacciones adversas a una variedad de alimentos sin una explicación fisiopatológica	Paciente con la percepción de que sus dolores de cabeza están provocados por los alimentos de color naranja (zanahoria, boniato, calabaza, refrescos de naranja)

Alérgenos alimentarios ocultos

Para el objetivo de este capítulo, el término «alérgenos alimentarios ocultos» se refiere a una variedad de maneras inesperadas en las que una persona puede estar expuesta a alérgenos alimentarios [1]. Un alérgeno alimentario «oculto» puede ser desconocido solo para el consumidor, y no necesariamente para el fabricante o el chef que proporcionaron el alimento. El uso de harina de cacahuete para espesar la salsa de tomate o el chile es un ejemplo que destaca la importancia de mantener una línea clara de comunicación cuando una persona alérgica depende de los alimentos proporcionados por un restaurante u otro origen comercial que no disponen de etiquetas con los ingredientes. Las proteínas alimentarias también pueden aparecer de muchas formas inesperadas. Por ejemplo, un profesor puede utilizar clara de huevo para suavizar las pinturas de dedos, o el trigo puede ser un ingrediente de la arcilla para modelar. En la tabla 25.2 se enumeran las formas en que puede producirse la exposición en el contexto de los alérgenos alimentarios ocultos.

Tabla 25.2

Modos de exposición a alérgenos alimentarios ocultos/inesperados.

Modo de exposición	Ejemplos
Ingrediente oculto en un producto manufacturado	Ingrediente no declarado, contaminante, etiqueta ambigua, terminología no estándar
Elemento no alimentario	Alimentos para mascotas, champús, pomadas
Fármacos	Huevo, soja y leche (a menudo en concentraciones clínicamente irrelevantes) en diversos fármacos (portadores)
Contacto cruzado	Utensilios compartidos en restaurantes/panaderías que causan contaminación
Alérgeno no alimentario que se encuentra en un alimento	Contaminación de cereales con ácaros del polvo
Vía de exposición inesperada	Contacto con la piel de alimentos residuales de las mesas/sillas, inhalación de vapores durante la cocción, intercambio de saliva (besarse, compartir pajitas, etc.)

Productos alimentarios comerciales: problemas de fabricación y etiquetado

Los consumidores con una alergia alimentaria conocida dependen de las listas de ingredientes precisas de las etiquetas de los alimentos para determinar la seguridad de lo que comen. A veces los errores son evidentes y se deben a simples malentendidos: los sustitutivos del huevo pueden llamar la atención de un consumidor alérgico al huevo, que podría asumir que el producto no contiene huevo y no se da cuenta de que aparece claramente en la etiqueta como un ingrediente. En otros casos, puede haber equivocaciones o errores del etiquetado y el producto puede contener alérgenos no deseados [2]. La bibliografía médica contiene informes de reacciones clínicas a alimentos contaminados con alérgenos no declarados en la etiqueta de ingredientes, como el huevo, la leche y los cacahuetes [3-7], y los ingredientes

menores pueden causar reacciones graves [8,9]. El huevo, la leche o el pescado pueden utilizarse como coadyuvantes en la fabricación del vino, pero las reacciones alérgicas parecen infrecuentes [10].

La supervisión gubernamental de los productos manufacturados varía a nivel mundial [11-14]. Las leyes de etiquetado cambiaron en EE. UU. cuando entró en vigor en enero de 2006 la Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act (FALCPA) de 2004. La ley exige que los ocho alérgenos o grupos de alimentos alérgenos principales (leche, huevo, pescado, marisco, frutos secos, trigo, cacahuetes y soja) se declaren en las etiquetas de ingredientes utilizando palabras sencillas en inglés, y que se identifique el tipo específico de alérgeno, con respecto a los grupos de alérgenos, como los frutos secos, el pescado o el marisco. La ley sigue permitiendo términos como «saborizante natural» o «suero de leche» en las etiquetas, pero también deben incluirse los alérgenos principales en inglés sencillo. La ley comprende los ocho alérgenos/grupos de alimentos alérgenos principales enumerados, pero es posible que otros alérgenos, como el ajo, el sésamo, la amapola, etc., no se muestren claramente. Por ejemplo, puede utilizarse la palabra «especias» para estos alérgenos. Los adyuvantes del procesamiento, como la lecitina de soja (un derivado graso de la soja que contiene una cantidad muy pequeña de proteína de soja), pueden aparecer ahora en la etiqueta. La ley reconoce que es posible que algunas formas de aceites muy procesados no contengan proteínas apreciables, como el aceite de soja. Es probable que la ley se revise mediante petición, y las actualizaciones están disponibles en el Center for Food Safety and Applied Nutrition, una rama de la Food and Drug Administration (www.cfsan.fda.gov). El Federal Register (74 FR208) emitió una norma por la que, a partir de enero de 2011, el extracto de cochinilla/colorante carmín debe aparecer en las etiquetas de ingredientes; esta proteína colorante, que deriva de un insecto desecado, ha provocado reacciones alérgicas y anafilaxia con muy poca frecuencia [15]. La ley de EE. UU. se aplica a todos los tipos de alimentos envasados, excepto la carne, los huevos y los productos de aves de corral, y los alimentos agrícolas crudos, como frutas y verduras en su estado natural. Las palabras inglesas sencillas que se utilizan para identificar los alimentos pueden colocarse dentro de la lista de ingredientes o en una declaración aparte de «contiene». En referencia a la soja, términos como soja o soya se consideran intercambiables. Las leyes de etiquetado varían entre los países y algunos no tienen ninguna. Muchos países tienen leyes que incluyen más que los ocho alimentos/grupos de alimentos «principales» que cubren ahora las leyes de EE. UU. Por ejemplo, la Unión Europea aprobó una ley en 2005 que obliga a incluir los siguientes alérgenos no contemplados por las leyes estadounidenses: semillas de centeno, cebada, avena, apio, mostaza y sésamo. Canadá exige un etiquetado similar al de EE. UU., pero añade el sésamo y la mostaza.

El etiquetado preventivo o de advertencia, como «puede contener», no está regulado por la legislación de la FALCPA. Las empresas utilizan estas declaraciones cuando un alérgeno en particular no es un ingrediente del

alimento, pero puede haber entrado en contacto con el alimento o ser parte de él a pesar de un proceso de fabricación correcto. Cuando existe la posibilidad de contacto con el alérgeno, el etiquetado es voluntario, y el fabricante puede utilizar varios términos según su criterio, como «procesado en equipo compartido con...» o «fabricado en una instalación que procesa...» y muchos otros. En varios estudios se ha aclarado el alcance del problema. Desafortunadamente, el etiquetado de advertencia está muy extendido; en un estudio se observó que el 17% de 20.241 productos de los supermercados de EE. UU. tenían este etiquetado [16]. Los consumidores tienden a ignorarlo: en un estudio de 174 adolescentes, el 42% estaban dispuestos a consumir los alimentos con la etiqueta «puede contener» un alérgeno [17]. Una encuesta realizada a más de 600 padres de niños con alergia alimentaria reveló un mayor nivel de comodidad con el uso de los productos etiquetados con «fabricado en una instalación que procesa cacahuetes» en comparación con la expresión «puede contener cacahuete» [18]. Sin embargo, en este mismo estudio, cuando se analizaron muestras de 179 productos con el etiquetado de advertencia para el cacahuete, en el 7% de los productos se detectó la proteína del cacahuete sin una relación con los términos de la etiqueta. Por lo tanto, hay que enseñar a los consumidores que el riesgo no puede estratificarse según la redacción utilizada. Algunos productos pueden ser más peligrosos que otros. Se detectó leche en 14 de 18 bombones de chocolate con etiquetas de advertencia sobre la leche [19]. En otro estudio [20] se analizaron productos con etiquetado de advertencia para la leche, el huevo o los cacahuetes, así como otros productos similares sin ninguna declaración de advertencia. Se detectaron alérgenos en el 5,3% de los productos con etiquetado de advertencia y en el 1,9% de los productos sin declaraciones de advertencia. Un mayor porcentaje de alimentos de pequeñas empresas estaban contaminados en comparación con los de las grandes empresas (el 5,1 frente al 0,75%). Es importante destacar que no se detectó cacahuete en ninguno de los 120 productos analizados sin etiquetas de advertencia. La mayoría de las veces que se detectaron los alérgenos, la cantidad fue baja, posiblemente por debajo de los umbrales de reactividad para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, es necesario realizar más estudios para definir los riesgos y aplicar estos resultados a la normativa de etiquetado en relación con el uso de las declaraciones de advertencia [21].

Contacto cruzado

El contacto cruzado (contaminación cruzada) se refiere a la presencia no intencionada de un alérgeno que se ha transferido de un alimento «no seguro» a otro que supuestamente está libre del alérgeno. Por ejemplo, en una casa, un cuchillo que se utiliza para untar mantequilla de cacahuete después podría entrar en contacto con mermelada y contaminarla. En los restaurantes, las parrillas, las cacerolas, los procesadores de alimentos y otros equipos compartidos que se utilizan sin hacer una limpieza a fondo entre las

preparaciones pueden ser una fuente de contacto cruzado. Las panaderías plantean problemas similares, porque los cuencos, el equipo de mezcla y las cazuelas que se comparten pueden permitir el contacto cruzado. En las heladerías, utilizar la misma cuchara para varios sabores puede contaminar helados que, si no, serían seguros. En el ámbito escolar, el contacto cruzado se ha identificado como una posible fuente de exposiciones accidentales a los cacahuetes y los frutos secos a través de los utensilios y el contacto cruzado de alimentos [22]. Los productos etiquetados con la palabra «parve» plantean una cuestión problemática de contacto cruzado, combinado con falsas suposiciones de los consumidores [3]. Parve es un término religioso que significa sin lácteos, pero no garantiza la ausencia de proteínas de la leche. Los consumidores alérgicos a la leche que no lo saben suelen buscar estos productos, por lo que se han descrito reacciones a los productos con esta etiqueta debido a la contaminación cruzada con leche de vaca.

Las comidas de los restaurantes también plantean retos para las personas con alergias alimentarias. Sicherer et al. evaluaron las reacciones alérgicas en sujetos con alergia a los cacahuetes y los frutos secos que se asociaban a restaurantes y alimentos procedentes de establecimientos como panaderías y heladerías [23]. De los 5.149 voluntarios registrados en el National Peanut and Tree Nut Allergy Registry de EE. UU., el 13,7% indicaron que habían experimentado una reacción en este tipo de establecimientos. Una revisión de 156 episodios entre 129 registrados seleccionados al azar reveló que el 39% de las reacciones se debieron a los cacahuetes o los frutos secos ocultos en la comida y no abiertamente identificables por el aspecto (p. ej., salsas, aliños, rollitos de huevo). En el 22% de los casos, el contacto cruzado se produjo principalmente debido al uso compartido de utensilios de cocina o de servicio. Hubo problemas en particular con respecto al contacto cruzado con los postres, la cocina asiática y los bufés. Es posible que el personal de los restaurantes no conozca los riesgos o no sepa cómo evitarlos. En un estudio de 100 empleados de los restaurantes del área de Nueva York, solo el 22% respondieron correctamente a cinco preguntas sobre la alergia alimentaria [24]. Los conceptos erróneos comprendieron creer que el calor de la freidora destruía los alérgenos, que era seguro consumir los alérgenos en pequeñas cantidades y que era seguro eliminar los alérgenos de un plato terminado (p. ej., quitar los frutos secos). Sin embargo, el personal de los restaurantes puede indicar que se siente cómodo proporcionando alimentos seguros [24,25]. Las lecciones aprendidas a partir del estudio de las reacciones en los restaurantes y establecimientos de comida, y en relación con el contacto cruzado y el etiquetado, subrayan que los consumidores alérgicos y los proveedores de alimentos necesitan más información sobre estos temas [26]. En el capítulo 39 se ofrece información detallada sobre abordajes para manejar la evitación.

Fuentes inesperadas de proteínas alimentarias en artículos no alimentarios y en fármacos

Las proteínas alimentarias alérgenas pueden ser componentes de una variedad de artículos no aptos para el consumo humano. Por ejemplo, los alimentos para mascotas, los cosméticos, los productos para el cuidado del cabello y los productos de uso tópico para el cuidado de la piel podrían contener proteínas alimentarias (p. ej., almendras, soja). Generalmente, las reacciones a estos productos de aplicación tópica no son graves, y algunos no contienen proteínas significativas [27].

Los pacientes con alergias alimentarias y sus médicos deben considerar siempre que una reacción a un fármaco (o una vacuna) puede estar provocada por un ingrediente alimentario del fármaco. Por ejemplo, se ha descrito la reacción al colorante carmín que se utiliza en una azitromicina [28]. Además, pueden encontrarse proteínas del huevo en las vacunas de la gripe y la fiebre amarilla [29,30], proteínas de la leche en las vacunas de la difteria, el tétanos y la tosferina [31], y gelatina [32] en otras vacunas. Entre las vacunas que pueden contener gelatina se encuentran algunas de las vacunas contra la difteria, el tétanos y la tosferina; la vacuna contra la gripe; la encefalitis japonesa; la parotiditis; el sarampión, la parotiditis y la rubéola (SPR); el tifus; la varicela, y las vacunas contra la fiebre amarilla. Podría considerarse la dosificación gradual para la vacuna contra la fiebre amarilla o si las vacunas sin gelatina no están disponibles. Se considera que la vacuna SPR ya no contiene proteínas del huevo apreciables [33]. La cantidad de trazas de proteínas del huevo en la vacuna antigripal inactivada parece presentar poco riesgo y los abordajes de la vacunación se han vuelto más liberales, y está indicado vacunar a los pacientes alérgicos al huevo sin pruebas cutáneas a la vacuna y tomando las precauciones generales para la anafilaxia en las personas con una posible alergia grave al huevo [33].

Muchos otros ingredientes relacionados con los alimentos que se utilizan en los fármacos no se han estudiado bien en términos de su potencial alérgico. La lactosa de grado farmacéutico se utiliza en muchos fármacos y no se ha establecido la importancia clínica de la posible proteína de la leche residual. En un informe se identificó proteína de la leche en la lactosa usada en varios inhaladores de polvo seco para el asma [34]. El huevo o la lecitina de soja y el aceite de soja se encuentran en una variedad de fármacos; todavía no se ha estudiado la importancia clínica para la mayoría de las personas con estas alergias, pero parece que el riesgo es muy bajo. [35].

Alérgenos no alimentarios en los alimentos

Existen informes de casos de contaminación de alimentos con alérgenos no alimentarios que han causado reacciones alérgicas. Por ejemplo, los ácaros del polvo pueden contaminar mezclas de harinas y causar reacciones graves cuando son ingeridos por los pacientes alérgicos a los ácaros del polvo [36,37]. El uso de guantes de látex por los manipuladores de alimentos ha dado lugar a reacciones inesperadas cuando estos alimentos han sido consumidos por individuos alérgicos al látex [38-40]. En la medida en que los

parásitos no se consumen intencionalmente, vale la pena señalar que el nematodo *Anisakis simplex* que infesta el pescado puede provocar reacciones alérgicas. Esto parece ser un problema sobre todo en España y otros países con un alto consumo de pescado, y se asocia a la cocción insuficiente [41].

Vías de exposición no estándar a alérgenos alimentarios

Parece que hay casos excepcionales en los que la exposición tópica a los alimentos produce reacciones sistémicas [42]. Sin embargo, la exposición tópica suele producir principalmente reacciones cutáneas locales, aisladas [43]. En estos casos, las proteínas alimentarias residuales que hay en las mesas y las sillas pueden provocar exantema. Aunque realmente no es algo oculto o inesperado, los proyectos de arte escolares en los que se utiliza mantequilla de cacahuete (comederos para pájaros con conos de pino cubiertos de mantequilla de cacahuete) son responsables con frecuencia de reacciones, a pesar de que en el colegio saben que debe evitarse la ingestión de cacahuetes [22]. Sin embargo, parece poco probable que la mantequilla de cacahuete cause reacciones graves debido a la exposición a través del aire o por el contacto limitado con la piel [44].

La exposición a alérgenos alimentarios a través del aire no es inesperada en varios entornos de procesamiento industrial de alimentos (p. ej., el asma del panadero), pero es una fuente oculta potencial fuera de este contexto. Se han publicado varios informes de casos de reacciones alérgicas agudas a las partículas de alimentos transportadas en el aire, como alubias [27], lentejas [45], carnes [46], pescados y mariscos [47], por lo general durante la cocción (leche hirviendo muy deprisa, al freír huevos, el vapor de las sopas, mariscos y pescados que chisporrotean cuando se fríen, etc.). Las reacciones se han verificado mediante provocación [48]. También hay algunos informes sobre reacciones a los cacahuetes tras la inhalación de polvo de cacahuete durante vuelos en aerolíneas comerciales [49,50]. Generalmente, estas reacciones se limitan a las vías respiratorias altas, y a veces bajas.

Otra fuente de exposición oral no deseada e inesperada es a través de la saliva de una persona que ha ingerido un alérgeno, por ejemplo, a través del contacto durante un beso o por compartir vasos, pajitas o cubiertos. Los besos, en particular los besos apasionados, son una vía frecuente de exposición. De 379 pacientes estadounidenses con alergia a los cacahuetes, los frutos secos, las leguminosas o las semillas, el 5,3% informaron de haber sufrido reacciones debido a un beso [51]. De 839 pacientes daneses con alergia alimentaria (según su propia información) que recordaron un posible beso, el 16% informaron de una reacción [52]. Estos dos informes también apoyan la idea de que por lo general, pero no siempre, el alimento se había ingerido recientemente y que cepillarse los dientes puede no ser suficiente para eliminar el alérgeno. Se realizó un estudio para determinar el curso temporal de la proteína del cacahuete (una proteína marcadora Ara h 1) en la saliva

después de comer mantequilla de cacahuete y los posibles métodos de limpieza [53]. La mayoría (87%) de los sujetos con cacahuete detectable después de una comida tenían concentraciones indetectables 1 h después sin intervenciones. Ninguno de ellos tenía concentraciones detectables varias horas después de una comida sin cacahuetes. Este resultado indica (95% de confianza) que el 90% tendría Ara h 1 indetectable en la saliva en estas circunstancias. Hay un informe de un caso [54] de una reacción leve al cacahuete a pesar de una espera de 2 h, de cepillarse los dientes y de masticar chicle. Las reacciones alérgicas alimentarias causadas por trasfusiones de sangre que transporta proteínas alimentarias son teóricamente posibles, pero no se han observado con frecuencia, probablemente porque las fracciones de plasma se reducen en las transfusiones de concentrados de eritrocitos (que puede no ser el caso de otros productos sanguíneos, como las plaquetas) [55].

Alérgenos alimentarios con reactividad cruzada

Cuando se establece una respuesta alérgica hacia una proteína en particular, la presentación de una forma homóloga de esa proteína en otra sustancia también puede desencadenar una respuesta alérgica (reacción cruzada). Por lo tanto, las reacciones alérgicas a múltiples alimentos pueden producirse después de la sensibilización inicial causada por un alérgeno alimentario o no alimentario, como el polen. La sensibilización inicial puede producirse por vía oral, cutánea o por inhalación. En algunos casos, los alérgenos alimentarios o ambientales relacionados lejanamente contienen panalérgenos homólogos (conservados) comunes. Para complicar más las cosas, pueden existir secuencias homólogas, alérgenamente importantes (epítopos), compartidas incluso entre alimentos relacionados más lejanamente, que pueden desencadenar reacciones en algunos individuos (p. ej., las proteínas de almacenamiento de las semillas de los cacahuetes, el sésamo y los frutos secos) [56,57].

Las proteínas vegetales responsables de la alergia comprenden varias familias de proteínas relacionadas con la patogenia, inhibidores de la proteasa y la α-amilasa, peroxidasas, profilinas, proteínas de almacenamiento de las semillas, tiol proteasas y lecitinas [58,59], mientras que las proteínas animales homólogas comprenden proteínas musculares, enzimas y varias proteínas del suero. Sorprendentemente, los alérgenos alimentarios típicos derivan solo de estas pocas de las miles de familias de proteínas. Generalmente, se necesita una identidad de más del 70% de la secuencia primaria para la reactividad cruzada [60]. Las características bioquímicas de estas proteínas no se analizan aquí, más bien vamos a centrarnos en la importancia clínica de la reactividad cruzada potencial.

La unión de la IgE a una proteína alimentaria potencialmente con reacción cruzada (sensibilización demostrada por la prueba intraepidérmica [PIE] o la IgE sérica) no es una evidencia de alergia alimentaria clínicamente importante. De hecho, es bastante frecuente encontrar anticuerpos IgE específicos de alimentos mediante la PIE o pruebas séricas a los alimentos relacionados con el que causa la reacción índice. Bernhisel-Broadbent et al. [61] estudiaron a 62 niños con alergia al menos a una leguminosa y descubrieron que el 79% tenían evidencias serológicas de unión de la IgE a más de una leguminosa, y el 37%, de unión a las seis leguminosas. El escenario es similar para los frutos secos [62-64]. En nuestros estudios de niños alérgicos a los frutos secos [62], el 92% de 111 pacientes con alergia a los cacahuetes y/o los frutos secos tenían anticuerpos IgE para más de un fruto seco. Sin embargo, en todos estos casos es mucho más frecuente encontrar que el alimento para el que existe sensibilización cruzada se tolera realmente cuando se ingiere [65]. Los factores que determinan la aparición clínica de la

alergia frente a la sensibilización son complejos y se relacionan con el huésped (respuesta inmunitaria, hiperreactividad del órgano diana) y el alérgeno (labilidad, digestibilidad) [66]. Presumiblemente, estos factores también afectan a la importancia clínica de los alimentos con reacción cruzada potencial. Los dos enfoques clínicos principales para una persona con alergia a un alimento en particular dentro de una familia de alimentos relacionados son evitar toda la familia y confirmar la tolerancia a determinados miembros de esa familia de alimentos, permitiendo el consumo de los alimentos seguros. La información que se utiliza puede ser especialmente valiosa para decidir el mejor método para diagnosticar la alergia potencial a los alimentos con reactividad cruzada (utilidad de las pruebas *in vivo* e *in vitro*). Desafortunadamente, no existen estudios integrales en los que un paciente que es alérgico a un miembro de una familia de alimentos se enfrente a todos los demás. Esto ocurre especialmente con alimentos como los frutos secos y los mariscos, que provocan reacciones graves. Sin embargo, la decisión para evitar algunos de estos alimentos como un grupo también puede basarse en los problemas del contacto cruzado o la identificación errónea de los alérgenos. Estas decisiones pueden individualizarse según el juicio clínico, las preferencias del paciente, las consideraciones nutricionales y la disponibilidad de alimentos seguros.

Reacciones cruzadas entre alimentos/familias de alimentos específicos

Leguminosas

A pesar de la alta tasa de sensibilización cruzada entre las leguminosas (legumbres), las reacciones cruzadas clínicas son poco frecuentes. Los cacahuetes y la soja representan dos de las leguminosas más alérgenas que son alimentos básicos en América del Norte y, sin embargo, la tasa de reactividad cruzada clínica es baja. Bock y Atkins [67] estudiaron a 32 niños con alergia al cacahuete, confirmada mediante provocación alimentaria oral, doble ciega, controlada con placebo (PAODCCP). En 10 (31%), la prueba cutánea a la soja fue positiva, pero solo uno (el 3% de los que tenían alergia al cacahuete) tuvo una reacción clínica a la soja. Cuando se consideró una variedad más amplia de leguminosas, solo 3 (1,8%) de 165 niños con dermatitis atópica en los que se realizó una PAODCCP reaccionaron a más de una leguminosa, a pesar de que el 19% reaccionaron al menos a una [68]. Bernhisel-Broadbent y Sampson [61] trataron específicamente el tema de la reactividad cruzada de las leguminosas realizando una PAODCCP o una provocación abierta a 69 niños muy atópicos al menos con una prueba cutánea positiva a una leguminosa. Las provocaciones alimentarias orales con las cinco leguminosas (cacahuete, soja, guisantes, habas y judías verdes) produjeron 43 reacciones en 41 pacientes (59%). Solo 2 de 41 con una provocación positiva reaccionaron a más de una leguminosa (5%).

Existen pocos datos que indiquen que unas leguminosas son más propensas que otras a provocar reacciones y que los tipos de legumbres que se consumen en diferentes culturas (p. ej., los altramuces consumidos enteros o como harina en el pan) también influyen en la tasa de reacciones cruzadas. Por ejemplo, 11 de 24 (44%) niños franceses con alergia a los cacahuetes [69] tuvieron pruebas cutáneas positivas a los altramuces, y de ocho sujetos que se sometieron a una PAODCCP (seis niños) o a provocaciones labiales (dos niños) con altramuces, siete reaccionaron. Otros investigadores también han observado un riesgo elevado de alergia conjunta a los cacahuetes y los altramuces [70-72]. En España, la alergia a las lentejas es más frecuente que la alergia a los cacahuetes, lo que probablemente refleja las influencias culturales y geográficas en la dieta [73]. Además, de 22 niños españoles con alergia a las lentejas que se evaluaron por si tenían reacciones provocadas por otras leguminosas [74], seis tenían antecedentes de reaccionar a los garbanzos, dos a los guisantes y uno a las judías verdes. Estos resultados plantean la sospecha de alergia a múltiples leguminosas en los que reaccionan a los guisantes, las lentejas, los altramuces o los garbanzos, pero es necesario realizar estudios en varios entornos geográficos para cuantificar los

riesgos. Mientras que un paciente alérgico a los cacahuetes puede tener una pequeña probabilidad de alergia a otras leguminosas, parece que en los que reaccionan a los guisantes, por ejemplo, otras leguminosas podrían representar un riesgo mayor (garbanzos, lentejas). La tasa de sensibilización a múltiples legumbres es alta, pero, como se señala en los capítulos 8, 20 y 21, no es necesario retirar un alimento tolerado de la dieta, aunque el paciente esté sensibilizado.

Frutos secos

Las reacciones clínicas a los frutos secos pueden ser graves [75], potencialmente mortales, y se producen a partir de una primera exposición aparente a un fruto seco en pacientes alérgicos a otros frutos secos [76]. Bock y Atkins [67] realizaron pruebas de provocación con uno o más frutos secos en 14 niños, y al menos 2 reaccionaron a varios de ellos (hasta cinco tipos). Ewan [75] observó alergia a múltiples frutos secos en más de un tercio de los 34 pacientes en los que se evaluó la alergia a los frutos secos. Del mismo modo, nuestro grupo observó que en el 37% de 54 niños con alergia a un fruto seco, se produjeron reacciones a más de uno [62]. Algunos alérgenos de los frutos secos puede ser homólogos y causar reacciones (p. ej., pistacho/anacardo [77]), mientras que otros pueden ser homólogos, pero rara vez provocar reactividad cruzada clínica (p. ej., las proteínas del coco y las nueces [78]).

Leguminosas/frutos secos/semillas

La sensibilización conjunta a alimentos alérgenos como los cacahuetes, los frutos secos y las semillas (sésamo, amapola, mostaza) es frecuente. En un estudio de 731 pacientes realizado en el Reino Unido, el 59% de los que tenían hipersensibilidad a los cacahuetes también tenían hipersensibilidad a las avellanas y/o las castañas [63]. Aunque todavía no se han descrito proteínas de reacción cruzada clínicamente significativas, se sabe que algunas secuencias de aminoácidos (epítopos) tienen muchas homologías con algunas de las proteínas de almacenamiento de las semillas que constituyen los principales alérgenos en estos alimentos [57]. Esta observación plantea una pregunta: ¿esta tasa elevada de reactividad concomitante se debe a la reactividad cruzada de los anticuerpos IgE dirigidos contra proteínas homólogas o a la sensibilización conjunta a alimentos intrínsecamente alérgenos en pacientes muy atópicos? Hasta que haya más datos disponibles, el médico debe tener en cuenta la edad del paciente, la anamnesis y la sensibilización cuando esté considerando la eliminación categórica de estos alimentos alérgenos. Cada vez hay más informes sobre reacciones a las semillas como el sésamo, la mostaza y la amapola [64,79-81], y la reactividad cruzada con alimentos (avellana, kiwi, otras semillas) y pólenes es potencialmente importante.

Pescado

En un estudio de la prevalencia en EE. UU. [82], la reacción a múltiples pescados entre los que tienen alergia a alguno fue del 67%. En 58 personas con alergia al pescado, se observó que 19 solo reaccionaron a un tipo de pescado; 5, a 2 tipos, y 13, a 3-9 tipos; en el resto los resultados fueron dudosos. En los estudios serológicos de 10 sujetos con alergia al bacalao, la sensibilización al salmón fue intensa, mientras que la sensibilización al fletán, el lenguado, el atún y la caballa fue menor [83]. Para evaluar mejor la reactividad cruzada clínica, sería necesario realizar provocaciones alimentarias orales para varios tipos de pescados, crustáceos o moluscos a las personas alérgicas a por lo menos un tipo. Los estudios clínicos sobre la alergia al pescado son un reflejo de los de la alergia a los frutos secos, porque las reacciones clínicas a múltiples pescados son un fenómeno frecuente, las altas tasas de sensibilización cruzada son incluso más frecuentes y las reacciones alérgicas tienden a ser graves [84-86]. En la tabla 25.3 se muestran los resultados de varios estudios clínicos [84-88]. Los patrones de exposición regional son relevantes. En España, Pascual et al. [89] evaluaron la importancia de la reactividad cruzada entre seis especies de importancia regional en 79 niños con alergia al pescado donde el bacalao no es un alimento frecuente. Las pruebas cutáneas fueron positivas a varias especies en todos los sujetos, pero solo 31 de 79 (39%) tuvieron reacciones clínicas; la merluza y el gallo produjeron la mayor tasa de reacciones y el atún blanco la menor. Los estudios formales de la hipersensibilidad al pescado también indican que las proteínas pueden desnaturalizarse cuando el pescado se calienta (enlatado) o se liofiliza, y esto debe tenerse en cuenta cuando se consideran los antecedentes sobre un pescado específico que parece que se tolera en algunas formas, por ejemplo, reacciones causadas por el salmón, pero no por el salmón enlatado [90]. La alergia a las huevas es distinta de la alergia a la carne de pescado [91].

Tabla 25.3

Estudios de reactividad cruzada entre los pescados.

Población de estudio	Diseño	Resultados	Referencia
Niños, EE. UU. (n = 10)	PAODCCP para 4-6 especies	3/10 reaccionaron a más de un tipo	84
Adultos, Dinamarca (n = 8)	Alergia al bacalao demostrada (PAODCCP), con antecedentes médicos para otros pescados	Todos los que se expusieron a la platija (6), el arenque (5) y la caballa (6) reaccionaron	87
Adultos, Dinamarca (n = 6)	PAODCCP positiva para al menos uno: bagre, bacalao y pargo, y provocación al menos a dos	4/6 reaccionaron a más de una especie	85
Niños, Noruega (n = 61)	Ninguna provocación formal, exposición a 2-8 especies	34/61 (56%) reaccionaron a todos y 27/61 (44%) toleraron alguno	86
Niños, Italia (n = 20)	Alergia al bacalao con exposición natural a otros pescados	Tasas de reacción del 25-100% (anguila, lubina, lenguado, atún > salmón, sardina, cazón)	88

En resumen, un paciente con alergia al pescado tiene un alto riesgo de reacciones a otros pescados, pero puede tolerar algunas especies de peces y, por lo tanto, puede necesitar una evaluación más completa con provocaciones alimentarias orales supervisadas si desea consumir otros pescados. Durante estas evaluaciones hay que tener en cuenta el hecho de que la alergia al pescado puede ser grave, y que la cocción o el enlatado y otros procesamientos pueden alterar la alergenicidad [90].

Marisco

La impresión clínica es que las reacciones a múltiples crustáceos son bastante frecuentes, pero existen pocos estudios clínicos que aborden este tema. En un estudio de la prevalencia en EE. UU. [82], las reacciones a múltiples crustáceos en las personas con alergia a uno fue del 38%, y para los moluscos del 49%; solo el 14% con alergia a los crustáceos tenía alergia a los moluscos. En este estudio, la estimación de la tasa de alergias a múltiples tipos de mariscos se complicó por el hecho de que no todos los participantes se expusieron a todos los tipos de mariscos y, después de una reacción, suelen evitarse varios tipos de mariscos. Entre las personas con alergia a las gambas, la langosta y/o el cangrejo que indicaron que conocían específicamente la alergia (n = 232), el 62% notificó alergia a uno, el 20% a dos y el 18% a los tres tipos. Entre las vieiras, las almejas, las ostras y los mejillones (n = 67), el 51% reaccionó a uno, el 19% a dos, el 8% a tres y el 22% a los cuatro tipos. Cuarenta y una personas con alergia al marisco (14%) informaron de una alergia a uno o más crustáceos y a uno o más moluscos/bivalvos.

La proteína alérgena principal compartida es la tropomiosina de los invertebrados, que se encuentra en los crustáceos (gamba, cangrejo y langosta) [92-94] y los moluscos (ostras, vieiras y calamares) [95]. No es sorprendente que la tasa de sensibilización cruzada sea alta. Entre 16 pacientes atópicos alérgicos a las gambas, > 80% tenían PIE positivas al cangrejo, el cangrejo de río y la langosta [96]. Desafortunadamente, no existen

estudios clínicos formales para determinar la tasa de reactividad clínica. En un estudio de 11 pacientes con reacciones inmediatas tras la ingestión de gambas, la tasa de reacción a la langosta, el cangrejo y el cangrejo de río fue del 50-100% para cada especie [97]. Por otro lado, hay personas que no reaccionan solo a las gambas, sino a especies concretas de gambas [98].

El riesgo de alergia a los moluscos en las personas con alergia al marisco (o los crustáceos) también está poco definido. Lehrer y McCants [99] informaron de un estudio de 6 personas hipersensibles a las ostras, 7 a las ostras y a los crustáceos, y 12 a los crustáceos, en los que se realizaron pruebas serológicas. La mayoría de las reacciones a las ostras se limitaban al tubo digestivo y no se asociaban a anticuerpos IgE específicos para las ostras. Sin embargo, de 19 pacientes con hipersensibilidad a los crustáceos, el 47% tenían pruebas positivas de IgE para las ostras, lo que indica la posible reactividad cruzada. En otro estudio en el que se evaluaron nueve pacientes con anafilaxia causada por las gambas, la unión a la tropomiosina de 13 crustáceos y moluscos fue universal [95]. En estos estudios solo se evaluó la serología, por lo que la tasa de reactividad clínica no está clara, pero aparentemente no fue alta.

La tropomiosina de los invertebrados también se encuentra en los alérgenos transportados por el aire de los insectos, las cucarachas y los ácaros [100], lo que plantea la posibilidad de sensibilización por la vía respiratoria. En un informe de sibilancias producidas por el consumo de caracoles en 28 pacientes, los estudios de inhibición indicaron que la sensibilización a los ácaros del polvo domésticos probablemente era el evento de sensibilización inicial [101].

En general, las especies de crustáceos representan un mayor riesgo de reactividad cruzada con reacciones graves potenciales y posiblemente una alta tasa de síntomas clínicos. Sin embargo, hay individuos que toleran la mayoría de los tipos, por lo que puede estar justificada la individualización, realizada con cautela. La alergia a los moluscos está menos establecida y parece menos frecuente.

Cereales

El trigo, el centeno, la cebada y la avena comparten proteínas homólogas con pólenes de gramíneas y entre sí [102,103], y esto puede explicar la alta tasa de sensibilización conjunta entre estos alimentos [102]. Entre los niños con alergia al menos a un cereal que se sometieron a una PAODCCP con varios cereales, el 80% eran tolerantes a todos los demás cereales. Hay que tener cuidado, pero la reactividad clínica a múltiples cereales parece infrecuente y se recomienda la individualización para estos alimentos frecuentes.

Productos cárnicos de aves y mamíferos

Para los alimentos a base de aves como el pollo, se ha descrito la sensibilización a la α-livetina que se encuentra en las plumas, los huevos y la

carne [104]. Las reacciones a la carne de pollo suelen producirse por la reactividad a esta proteína (22-32%) [105,106]. La alergia a la carne de pollo es infrecuente [107], pero, cuando se produce en ausencia de alergia al huevo, puede aumentar el riesgo de reacción a la carne de múltiples especies de aves (pavo, faisán, codorniz). Es probable que esto se deba a que una proteína específica de la carne, en lugar de una proteína específica de la carne y los huevos de una especie, se relaciona causalmente con las reacciones [108,109]. Las reacciones cruzadas entre varias proteínas de huevos de distintas aves también son frecuentes [110], pero las implicaciones clínicas no se han estudiado sistemáticamente. Por el contrario, la alergia a un tipo de huevo no puede garantizar las reacciones a los demás; se han descrito reacciones a los huevos de pato y de ganso en ausencia de alergia al huevo de gallina [111].

Algunos pacientes con alergia a la leche también reaccionan a la carne de mamíferos [112]. Esta observación puede deberse a la existencia de proteínas homólogas o, más probablemente, a proteínas que son idénticas y en realidad son residuales en la carne y la leche del mismo animal. En un estudio en el que se realizaron provocaciones alimentarias orales, se demostró que el 9,7% de 62 niños con alergia a la leche de vaca (ALV) reaccionaron a la carne [113]. El calentamiento y otras formas de cocinado pueden reducir la alergenicidad de la carne de vacuno [114], por lo que es menos probable que cause un problema en las personas con ALV. Las reacciones a múltiples leches de mamíferos son frecuentes entre las leches de oveja, vaca, búfala y cabra (> 90%), pero no entre las leches de burra, yegua o camella (<~ 5%) [115]. La sensibilización cruzada es más frecuente dentro que entre las carnes de aves y mamíferos, pero la correlación clínica con la sensibilización generalmente está por debajo del 50%, por lo que la individualización también suele estar justificada [116]. Las reacciones a múltiples carnes de mamíferos pueden producirse debido a la reactividad alérgica a la galactosa-α-1,3-galactosa, que produce anafilaxia retardada [117].

Frutas

El síndrome de alergia bucal (síndrome polen-alimentos) se describe en el capítulo 12, y aquí nos centraremos en las reacciones cruzadas dentro de las familias de las frutas. En varios estudios se han seleccionado a los pacientes basándose en determinadas alergias a las frutas, en lugar de las alergias al polen, y se han evaluado las reacciones a frutas relacionadas. En Madrid, Rodríguez et al. [118] evaluaron a 34 adultos que habían notificado alergia alimentaria a *Rosaceae* (melocotón, manzana, albaricoque, almendra, ciruela, pera y fresa). El 82% tenían PIE positivas y/o IgE sérica específica para al menos uno de los alimentos, con un promedio de cinco alimentos positivos por paciente. La reactividad clínica determinada mediante PAODCCP fue de menos del 10% para los que eran positivos a la pera y hasta de un 90% para los positivos al melocotón (en general, el 35% de los que tuvieron una prueba cutánea positiva reaccionaron a un alimento determinado). La alergia a

múltiples frutas fue frecuente en los 22 que reaccionaron por lo menos a una fruta (46%). El melocotón fue el fruto alérgeno dominante; el 46% de los que reaccionaron al melocotón también reaccionaron a otra fruta *Rosaceae*. Pastorello et al. [119] estudiaron a pacientes seleccionados con antecedentes de reacciones al melocotón confirmadas mediante provocaciones alimentarias orales abiertas; de las 19 personas evaluadas, el 63% reaccionaron al menos a otra fruta entre la cereza, el albaricoque y la ciruela. De 19 pacientes con alergia al melón confirmada mediante PAODCCP (de 54 pacientes con sospecha), el 94% reaccionaron al menos a una de las siguientes frutas relacionadas: sandía, aguacate, kiwi, castaña, plátano o melocotón [120].

La gravedad de las reacciones a estos alimentos es un tema importante. La alergia a la fruta relacionada con el polen suele ser leve (síndrome de alergia bucal), pero, en un estudio, el 8,7% experimentaron síntomas sistémicos asociados fuera del tubo digestivo [121], el 3% sufrieron en algún momento síntomas sistémicos sin síntomas orales, y el 1,7% sufrieron un shock anafiláctico. Cada vez está más claro por qué algunos pacientes son más propensos a experimentar reacciones graves. Hay evidencias de que cuando se desarrolla alergia a las frutas en ausencia de alergia al polen, las reacciones no solo están dirigidas a Bet v 1 o las profilinas, sino también a las proteínas de transferencia de lípidos (LTP) u otros componentes que pueden indicar una reacción más grave [122]. Fernández-Rivas et al. [123] compararon a pacientes con alergia a frutas *Rosaceae* con y sin polinosis, y encontraron que se producían reacciones sistémicas en el 82% sin polinosis y en el 45% con polinosis. El shock anafiláctico también fue más frecuente en los primeros (el 36 frente al 9%, respectivamente). Crespo et al. [124] evaluaron a 65 adultos con diagnóstico de alergia clínica a una o más frutas, por si tenían alergia a otros alimentos relacionados. Se descubrió que 34 de los pacientes evaluados (52%) tenían alergia clínica a más de una fruta. Las provocaciones alimentarias con alimentos con reactividad cruzada potencial pusieron de manifiesto otras 18 reacciones en 14 (22%) de un total de 65. Solo el 8% (18 de 223) de los resultados positivos de las pruebas de alergia a los alimentos con reacción cruzada potencial investigados fueron clínicamente relevantes. Por lo tanto, la eliminación de las frutas relacionadas sin pruebas o basándose en los resultados de las pruebas podría haber dado lugar a la restricción innecesaria de 205 alimentos en las 65 personas estudiadas. Sin embargo, fue preocupante que 18 reacciones alimentarias en una quinta parte (14 de 65) de los pacientes podrían haberse pasado por alto si no se hubieran realizado las provocaciones alimentarias orales/evaluaciones. Las interrelaciones de la alergia a las proteínas que son homólogas entre los alimentos vegetales, el polen e incluso el látex [65,125] representan un perfil de riesgo diverso. La lección clínica es que una vez que un paciente experimenta más que síntomas orales a una fruta, puede estar justificada una búsqueda cuidadosa mediante la anamnesis y/o la provocación para demostrar la seguridad de las frutas relacionadas. El diagnóstico por componentes puede añadir más información.

Resumen y tratamiento

Como se ha indicado en las secciones anteriores, hay una alta probabilidad de sensibilización a los alimentos que contienen alérgenos homólogos, pero la reactividad clínica no se relaciona mucho. Por lo tanto, es necesario tener en cuenta una serie de cuestiones cuando se evalúa la posibilidad de que un paciente tenga hipersensibilidades alimentarias múltiples basándose en las posibles reacciones cruzadas. Entre ellas se encuentran el razonamiento *a priori* sobre la probabilidad de las reacciones (fig. 25.1), la gravedad de las reacciones, la importancia social y nutricional de los alimentos y el valor predictivo (escaso) de las pruebas de anticuerpos IgE en este entorno. Sin embargo, la mayoría de los pacientes están evitando más alimentos de lo necesario y merece la pena hacer un esfuerzo extra para demostrar qué alimentos se toleran o no.

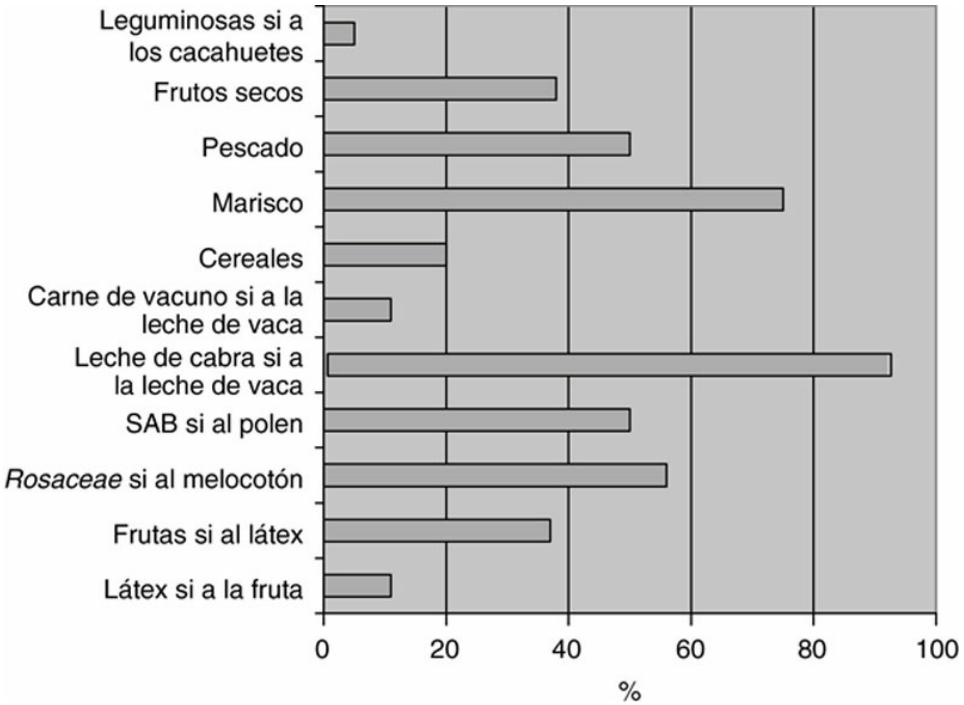


FIGURA 25.1 Tasa aproximada de reactividad clínica al menos a otro alimento relacionado. La probabilidad de reaccionar a los alimentos relacionados varía dependiendo de numerosos factores (datos revisados en la referencia 65). SAB, síndrome de alergia bucal/síndrome polen-alimentos.

Bibliografía

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6 Suppl.):S1–S58.
2. Vierk K, Falci K, Wolyniak C, Klontz KC. Recalls of foods containing undeclared allergens reported to the US Food and Drug Administration, fiscal year 1999. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(6):1022–1026.
3. Gern J, Yang E, Evrard H, Sampson H. Allergic reactions to milk-contaminated "non-dairy" products. *N Engl J Med*. 1991;324:976–979.
4. Jones RT, Squillace DL, Yunginger JW. Anaphylaxis in a milk-allergic child after ingestion of milk-contaminated kosher-pareve-labeled "dairy-free"; dessert [See comments]. *Ann Allergy*. 1992;68(3):223–227.
5. Enrique E, Cistero-Bahima A, Alonso R, San Miguel MM. Egg protein: a hidden allergen in candies. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;84(6):636.
6. Cantani A. Hidden presence of cow's milk proteins in foods. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1999;9:141–145.
7. McKenna C, Klontz KC. Systemic allergic reaction following ingestion of undeclared peanut flour in a peanut-sensitive woman. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;79(3):234–236.
8. Cowen DE. Hidden allergens—vehicles and excipients. *Ann Allergy*. 1967;25(3):161–164.
9. Lockey Sr SD. Reactions to hidden agents in foods, beverages and drugs. *Ann Allergy*. 1971;29(9):461–466.
10. Kirschner S, Belloni B, Kugler C, Ring J, Brockow K. Allergenicity of wine containing processing aids: a double-blind, placebo-controlled food challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(3):210–217.
11. Leitch I, Blair IS, McDowell DA. The role of environmental health officers in the protection of allergic consumers. *Int J Environ Health Res*. 2001;11(1):51–61.
12. Hogendijk S, Eigenmann PA, Hauser C. The problem of hidden food allergens: two cases of anaphylaxis to peanut proteins concealed in a pizza sauce. *Schweiz Med Wochenschr*. 1998;128(29-30):1134–1137.
13. Taylor SL, Hefle SL. Food allergen labeling in the USA and Europe. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6(3):186–190.
14. Madsen CB, Hattersley S, Allen KJ, et al. Can we define a tolerable level of risk in food allergy? Report from a EuroPrevall/UK Food Standards Agency workshop. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(1):30–37.
15. Greenhawt MJ, Baldwin JL. Carmine dye and cochineal extract: hidden allergens no more. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103(1):73–75.

16. Pieretti MM, Chung D, Pacenza R, Slotkin T, Sicherer SH. Audit of manufactured products: use of allergen advisory labels and identification of labeling ambiguities. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):337–341.
17. Sampson MA, Munoz-Furlong A, Sicherer SH. Risk-taking and coping strategies of adolescents and young adults with food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1440–1445.
18. Hefle SL, Furlong TJ, Niemann L, Lemon-Mule H, Sicherer S, Taylor SL. Consumer attitudes and risks associated with packaged foods having advisory labeling regarding the presence of peanuts. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1):171–176.
19. Crotty MP, Taylor SL. Risks associated with foods having advisory milk labeling. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(4):935–937.
20. Ford LS, Taylor SL, Pacenza R, Niemann LM, Lambrecht DM, Sicherer SH. Food allergen advisory labeling and product contamination with egg, milk, and peanut. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(2):384–385.
21. Ong PY. Are allergy advisory statements helpful to patients with food allergy? *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):536–537.
22. Sicherer SH, Furlong TJ, DeSimone J, Sampson HA. The US Peanut and Tree Nut Allergy Registry: characteristics of reactions in schools and day care. *J Pediatr*. 2001;138(4):560–565.
23. Furlong TJ, DeSimone J, Sicherer SH. Peanut and tree nut allergic reactions in restaurants and other food establishments. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5 Pt. 1):867–870.
24. Ahuja R, Sicherer SH. Food-allergy management from the perspective of restaurant and food establishment personnel. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98(4):344–348.
25. Bailey S, Albardiaz R, Frew AJ, Smith H. Restaurant staff's knowledge of anaphylaxis and dietary care of people with allergies. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(5):713–717.
26. Sicherer SH, Vargas PA, Groetch ME, et al. Development and validation of educational materials for food allergy. *J Pediatr*. 2012;160(4):651–656.
27. Chawla KK, Bencharitiwong R, Ayuso R, Grishina G, Nowak-Wegrzyn A. Shea butter contains no IgE-binding soluble proteins. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):680–682.
28. Greenhawt M, McMorris M, Baldwin J. Carmine hypersensitivity masquerading as azithromycin hypersensitivity. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30(1):95–101.
29. Kelso JM. Raw egg allergy—a potential issue in vaccine allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(5):990.
30. James JM, Zeiger RS, Lester MR, et al. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr*. 1998;133(5):624–628.
31. Kattan JD, Konstantinou GN, Cox AL, et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with

cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):215–218.
32. Sakaguchi M, Miyazawa H, Inouye S. Specific IgE and IgG to gelatin in children with systemic cutaneous reactions to Japanese encephalitis vaccines. *Allergy*. 2001;56(6):536–539.
33. Greenhawt MJ, Li JT, Bernstein DI, et al. Administering influenza vaccine to egg allergic recipients: a focused practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(1):11–16.
34. Nowak-Wegrzyn A, Shapiro GG, Beyer K, Bardina L, Sampson HA. Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(3):558–560.
35. Murphy A, Campbell DE, Baines D, Mehr S. Allergic reactions to propofol in egg-allergic children. *Anesth Analg*. 2011;113(1):140–144.
36. Erben AM, Rodriguez JL, McCullough J, Ownby DR. Anaphylaxis after ingestion of beignets contaminated with Dermatophagoides farinae. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92(6):846–849.
37. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Fernandez-Caldas E, et al. Mite-contaminated foods as a cause of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(6 Pt. 1):738–743.
38. Franklin W, Pandolfo J. Latex as a food allergen. *N Engl J Med*. 1999;341(24):1858.
39. Schwartz HJ. Latex: a potential hidden "food" allergen in fast food restaurants. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95(1 Pt. 1):139–140.
40. Beezhold DH, Reschke JE, Allen JH, Kostyal DA, Sussman GL. Latex protein: a hidden "food" allergen? *Allergy Asthma Proc*. 2000;21(5):301–306.
41. Daschner A, Pascual CY. Anisakis simplex: sensitization and clinical allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(3):281–285.
42. Tan BM, Sher MR, Good RA, Bahna SL. Severe food allergies by skin contact. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86(5):583–586.
43. Wainstein BK, Kashef S, Ziegler M, Jelley D, Ziegler JB. Frequency and significance of immediate contact reactions to peanut in peanut-sensitive children. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(6):839–845.
44. Simonte SJ, Ma S, Mofidi S, Sicherer SH. Relevance of casual contact with peanut butter in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(1):180–182.
45. Kalogeromitros D, Armenaka M, Galatas I, Capellou O, Katsarou A. Anaphylaxis induced by lentils. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996;77(6):480–482.
46. Polasani R, Melgar L, Reisman R, Ballow M. Hot dog vapor-induced status asthmaticus. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;78:35–36.
47. Taylor AV, Swanson MC, Jones RT, et al. Detection and quantitation of raw fish aeroallergens from an open-air fish market. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(1 Pt. 1):166–169.
48. Roberts G, Golder N, Lack G. Bronchial challenges with aerosolized food in asthmatic, food-allergic children. *Allergy*. 2002;57(8):713–717.

49. Sicherer SH, Furlong TJ, DeSimone J, Sampson HA. Self-reported allergic reactions to peanut on commercial airliners. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(1):186–189.
50. Greenhawt MJ, McMorris MS, Furlong TJ. Self-reported allergic reactions to peanut and tree nuts occurring on commercial airlines. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3):598–599.
51. Hallett R, Haapanen LA, Teuber SS. Food allergies and kissing. *N Engl J Med*. 2002;346(23):1833–1834.
52. Eriksson NE, Moller C, Werner S, Magnusson J, Bengtsson U. The hazards of kissing when you are food allergic. A survey on the occurrence of kiss-induced allergic reactions among 1139 patients with self-reported food hypersensitivity. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2003;13(3):149–154.
53. Maloney JM, Chapman MD, Sicherer SH. Peanut allergen exposure through saliva: assessment and interventions to reduce exposure. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(3):719–724.
54. Wuthrich B, Dascher M, Borelli S. Kiss-induced allergy to peanut. *Allergy*. 2001;56(9):913.
55. Jacobs JF, Baumert JL, Brons PP, Joosten I, Koppelman SJ, van Pampus EC. Anaphylaxis from passive transfer of peanut allergen in a blood product. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1981–1982.
56. Maloney JM, Rudengren M, Ahlstedt S, Bock SA, Sampson HA. The use of serum-specific IgE measurements for the diagnosis of peanut, tree nut, and seed allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(1):145–151.
57. Beyer K, Bardina L, Grishina G, Sampson HA. Identification of sesame seed allergens by 2-dimensional proteomics and Edman sequencing: seed storage proteins as common food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(1):154–159.
58. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(1 Pt. 1):27–36.
59. Breiteneder H, Radauer C. A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):821–830.
60. Aalberse RC. Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(2):228–238.
61. Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Cross-allergenicity in the legume botanical family in children with food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83:435–440.
62. Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA. Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children. *Pediatrics*. 1998;102(1):e6.
63. Pumphrey RS, Wilson PB, Faragher EB, Edwards SR. Specific immunoglobulin E to peanut, hazelnut and Brazil nut in 731 patients: similar patterns found at all ages. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(9):1256–1259.

64. Vocks E, Borga A, Szliska C, Seifert HU, Burow G, Borelli S. Common allergenic structures in hazelnut, rye grain, sesame seeds, kiwi, and poppy seeds. *Allergy*. 1993;48:168–172.
65. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(6):881–890.
66. Sicherer SH. Determinants of systemic manifestations of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(5 Suppl.):S251–S257.
67. Bock SA, Atkins FM. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83:900–904.
68. Burks AW, James JM, Hiegel A, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr*. 1998;132(1):132–136.
69. Moneret-Vautrin DA, Guerin L, Kanny G, Flabbee J, Fremont S, Morisset M. Cross-allergenicity of peanut and lupine: the risk of lupine allergy in patients allergic to peanuts. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(4 Pt. 1):883–888.
70. Shaw J, Roberts G, Grimshaw K, White S, Hourihane J. Lupin allergy in peanut-allergic children and teenagers. *Allergy*. 2008;63(3):370–373.
71. Fiocchi A, Sarratud P, Terracciano L, et al. Assessment of the tolerance to lupine-enriched pasta in peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(7):1045–1051.
72. Peeters KA, Koppelman SJ, Penninks AH, et al. Clinical relevance of sensitization to lupine in peanut-sensitized adults. *Allergy*. 2009;64(4):549–555.
73. Crespo JF, Pascual C, Burks AW, Helm RM, Esteban MM. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol*. 1995;6(1):39–43.
74. Pascual CY, Fernandez-Crespo J, Sanchez-Pastor S, et al. Allergy to lentils in Mediterranean pediatric patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(1 Pt. 1):154–158.
75. Ewan PW. Clinical study of peanut and nut allergy in 62 consecutive patients: new features and associations [see comments]. *BMJ*. 1996;312(7038):1074–1078.
76. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):191–193.
77. Willison LN, Tawde P, Robotham JM, et al. Pistachio vicilin, Pis v 3, is immunoglobulin E-reactive and cross-reacts with the homologous cashew allergen, Ana o 1. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(7):1229–1238.
78. Teuber SS, Peterson WR. Systemic allergic reaction to coconut (Cocos nucifera) in 2 subjects with hypersensitivity to tree nut and demonstration of cross-reactivity to legumin-like seed storage proteins: new coconut and walnut food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(6):1180–1185.
79. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Antoniotti PL, Falagiani P. A case of sesame seed-induced anaphylaxis. *Allergy*. 1999;54(5):526–527.

80. Rance F, Dutau G, Abbal M. Mustard allergy in children. *Allergy*. 2000;55(5):496–500.
81. Derby CJ, Gowland MH, Hourihane JO. Sesame allergy in Britain: a questionnaire survey of members of the Anaphylaxis Campaign. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(2):171–175.
82. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(1):159–165.
83. Van Do T, Elsayed S, Florvaag E, Hordvik I, Endresen C. Allergy to fish parvalbumins: studies on the cross-reactivity of allergens from 9 commonly consumed fish. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(6):1314–1320.
84. Bernhisel-Broadbent J, Scanlon SM, Sampson HA. Fish hypersensitivity. I. In vitro and oral challenge results in fish-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89:730–737.
85. Helbling A, Haydel R, McCants ML, Musmand JJ, El Dahr J, Lehrer SB. Fish allergy: is cross-reactivity among fish species relevant? Double-blind placebo-controlled food challenge studies of fish allergic adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83(6 Pt. 1):517–523.
86. Aas K. Studies of hypersensitivity to fish. A clinical study. *Int Arch Allergy Clin Immun*. 1966;29:346–363.
87. Hansen TK, Bindslev JC, Skov PS, Poulsen LK. Codfish allergy in adults: IgE cross-reactivity among fish species. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;78(2):187–194.
88. de Martino M, Novembre E, Galli L, et al. Allergy to different fish species in cod-allergic children: in vivo and in vitro studies. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86(6 Pt. 1):909–914.
89. Pascual C, Martin EM, Crespo JF. Fish allergy: evaluation of the importance of cross-reactivity. *J Pediatr*. 1992;121(5 Pt. 2):S29–S34.
90. Bernhisel-Broadbent J, Strause D, Sampson HA. Fish hypersensitivity. II: clinical relevance of altered fish allergenicity caused by various preparation methods. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90:622–629.
91. Gonzalez-De-Olano D, Rodriguez-Marco A, Gonzalez-Mancebo E, Gandolfo-Cano M, Melendez-Baltanas A, Bartolome B. Allergy to red caviar. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(6):493–494.
92. Daul CB, Slattery M, Reese G, Lehrer SB. Identification of the major brown shrimp (Penaeus aztecus) allergen as the muscle protein tropomyosin. *Int Arch Allergy Immunol*. 1994;105:49–55.
93. Leung PS, Chen YC, Gershwin ME, Wong SH, Kwan HS, Chu KH. Identification and molecular characterization of *Charybdis feriatus* tropomyosin, the major crab allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(5):847–852.
94. Leung PS, Chen YC, Mykles DL, Chow WK, Li CP, Chu KH. Molecular identification of the lobster muscle protein tropomyosin as a seafood allergen. *Mol Mar Biol Biotechnol*. 1998;7(1):12–20.

95. Leung PS, Chow WK, Duffey S, Kwan HS, Gershwin ME, Chu KH. IgE reactivity against a cross-reactive allergen in crustacea and mollusca: evidence for tropomyosin as the common allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(5 Pt. 1):954–961.
96. Daul CB, Morgan JE, Waring NP, McCants ML, Hughes J, Lehrer SB. Immunologic evaluation of shrimp-allergic individuals. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80(5):716–722.
97. Waring NP, Daul CB, deShazo RD, McCants ML, Lehrer SB. Hypersensitivity reactions to ingested crustacea: clinical evaluation and diagnostic studies in shrimp-sensitive individuals. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;76:440–445.
98. Morgan JE, O'Neil CE, Daul CB, Lehrer SB. Species-specific shrimp allergens: RAST and RAST-inhibition studies. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83(6):1112–1117.
99. Lehrer SB, McCants ML. Reactivity of IgE antibodies with crustacea and oyster allergens: evidence for common antigenic structures. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80(2):133–139.
100. Wang J, Calatroni A, Visness CM, Sampson HA. Correlation of specific IgE to shrimp with cockroach and dust mite exposure and sensitization in an inner-city population. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(4):834–837.
101. van Ree R, Antonicelli L, Akkerdaas JH, et al. Asthma after consumption of snails in house-dust-mite-allergic patients: a case of IgE cross-reactivity. *Allergy*. 1996;51:387–393.
102. Jones SM, Magnolfi CF, Cooke SK, Sampson HA. Immunologic cross-reactivity among cereal grains and grasses in children with food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(3):341–351.
103. Donovan GR, Baldo BA. Crossreactivity of IgE antibodies from sera of subjects allergic to both ryegrass pollen and wheat endosperm proteins: evidence for common allergenic determinants. *Clin Exp Allergy*. 1990;20:501–509.
104. Bausela BA, Garcia AM, Martin EM, Boyano MT, Diaz PJ, Ojeda CJ. Peculiarities of egg allergy in children with bird protein sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;78(2):213–216.
105. Bausela BA, Garcia AM, Martin EM, Boyano MT, Diaz PJ, Ojeda CJ. Peculiarities of egg allergy in children with bird protein sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;78(2):213–216.
106. Szepfalusi Z, Ebner C, Pandjaitan R, et al. Egg yolk a-livetin (chicken serum albumin) is a cross-reactive allergen in the bird-egg syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93:932–942.
107. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82:986–997.
108. Kelso JM, Cockrell GE, Helm RM, Burks AW. Common allergens in avian meats. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(1):202–204.

109. Cahen YD, Fritsch R, Wuthrich B. Food allergy with monovalent sensitivity to poultry meat. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(8):1026–1030.
110. Langland T. A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white. VI. Occurrence of proteins cross-reacting with allergens in hen's egg white as studied in egg white from turkey, duck, goose, seagull, and in hen egg yolk, and hen and chicken sera and flesh. *Allergy*. 1983;38:399–412.
111. Anibarro B, Seoane FJ, Vila C, Lombardero M. Allergy to eggs from duck and goose without sensitization to hen egg proteins. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(4):834–836.
112. Martelli A, De Chiara A, Corvo M, Restani P, Fiocchi A. Beef allergy in children with cow's milk allergy; cow's milk allergy in children with beef allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89(6 Suppl. 1):38–43.
113. Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(3):293–300.
114. Fiocchi A, Restani P, Riva E, et al. Heat treatment modifies the allergenicity of beef and bovine serum albumin. *Allergy*. 1998;53(8):798–802.
115. Jarvinen KM, Chatchatee P. Mammalian milk allergy: clinical suspicion, cross-reactivities and diagnosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(3):251–258.
116. Ayuso R, Lehrer SB, Tanaka L, et al. IgE antibody response to vertebrate meat proteins including tropomyosin. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83(5):399–405.
117. Commins SP, James HR, Kelly LA, et al. The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(5):1286–1293.
118. Rodriguez J, Crespo JF, Lopez-Rubio A, et al. Clinical cross-reactivity among foods of the Rosaceae family. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(1 Pt. 1):183–189.
119. Pastorello E, Ortolani C, Farioli L, et al. Allergenic cross-reactivity among peach, apricot, plum, and cherry in patients with oral allergy syndrome: an in vivo and in vitro study. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94(4):699–707.
120. Rodriguez J, Crespo JF, Burks W, et al. Randomized, double-blind, crossover challenge study in 53 subjects reporting adverse reactions to melon (Cucumis melo). *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(5):968–972.
121. Ortolani C, Pastorello EA, Farioli L, et al. IgE-mediated allergy from vegetable allergens. *Ann Allergy*. 1993;71(5):470–476.
122. Ballmer-Weber BK, Hoffmann-Sommergruber K. Molecular diagnosis of fruit and vegetable allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(3):229–235.

123. Fernandez-Rivas M, van Ree R, Cuevas M. Allergy to Rosaceae fruits without related pollinosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(6 Pt. 1):728–733.
124. Crespo JF, Rodriguez J, James JM, Daroca P, Reano M, Vives R. Reactivity to potential cross-reactive foods in fruit-allergic patients: implications for prescribing food avoidance. *Allergy*. 2002;57(10):946–949.
125. Nowak-Wegrzyn A, Sicherer SH. Immunotherapy for food and latex allergy. *Clin Allergy Immunol*. 2008;21:429–446.

26

Prácticas controvertidas y métodos no comprobados en la alergia

David R. Scott[1]

Jennifer A. Namazy[1]

Ronald A. Simon[1,2]

[1] *Division of Allergy, Asthma, and Immunology, Scripps Clinic, San Diego, CA, USA*

[2] *Department of Molecular and Experimental Medicine, Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA*

Conceptos clave

- Cada vez hay más pacientes que utilizan terapias complementarias para los trastornos crónicos.
- Cada vez se están utilizando más los métodos no comprobados para el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades alérgicas.
- Los métodos no comprobados son intervenciones o tratamientos que no están apoyados por la evidencia científica y que no tienen base en la fisiopatología de la enfermedad alérgica.
- Los métodos inapropiados son las intervenciones y los tratamientos que son legítimos, pero que se utilizan de forma inadecuada.
- Para el alergólogo es importante familiarizarse tanto con las prácticas aceptadas como con las no comprobadas.

Introducción

El proceso de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas es complejo y a veces difícil de realizar. Son necesarias la anamnesis completa y la exploración física y, en ciertas situaciones, pruebas analíticas complementarias. La mayor parte de las pruebas que se realizan hoy en día se han sometido a una evaluación científica rigurosa para comprobar su eficacia y su seguridad. También debe haberse establecido su importancia fisiológica cuando se utilizan para el diagnóstico de una enfermedad en particular. Sin embargo, hay un número creciente de intervenciones no convencionales, no comprobadas e inapropiadas, que algunos utilizan para diagnosticar las enfermedades alérgicas. Algunas de estas «pruebas» son legítimas, pero se utilizan mal cuando se aplican al diagnóstico de la alergia. Otras «pruebas» no se basan en la fisiopatología de la enfermedad alérgica. Es importante para los alergólogos y los inmunólogos familiarizarse con todos los métodos de diagnóstico. Algunos pueden ser inadecuados para el diagnóstico de la alergia por varias razones. Por ejemplo, una técnica puede basarse en una teoría no comprobada. Otras son pruebas legítimas que se utilizan de forma inapropiada. Algunas técnicas no tienen la capacidad para diagnosticar cualquier enfermedad. Por lo tanto, se hace evidente que son imprescindibles la normalización y la evaluación controlada de las técnicas antes de su uso para ofrecer una atención adecuada a los pacientes. La siguiente información debería ser útil, porque cada vez hay más pacientes que utilizan terapias complementarias para los trastornos crónicos. En un estudio se observó que las terapias complementarias se utilizan generalmente junto con el tratamiento convencional [1]. Los pacientes se sentían facultados para tomar el control de su enfermedad en lugar de sentirse dependientes de la medicación [1]. Los quiroprácticos, los homeópatas y los acupuntores son los terapeutas a los que acuden con más frecuencia los pacientes que buscan tratamientos alternativos [2]. Una encuesta realizada a pacientes con alergia alimentaria y a miembros de sus familias reveló que el 22% de los encuestados habían utilizado pruebas de diagnóstico no comprobadas o refutadas (tabla 26.1) [3]. Estos pacientes pueden presentarse al comienzo de su búsqueda con una multitud de preguntas sobre un método de diagnóstico específico propuesto o pueden presentarse después de haber participado en una técnica cuestionable, tal vez cara, que dio lugar a un diagnóstico dudoso. Todas las sociedades de alergólogos internacionales principales, como la American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI) [4], la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) [5], la Allergy Society of South America (ALLSA) [6] y la Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA) [7], han declarado su postura con respecto a varios de los métodos de diagnóstico y tratamiento que se analizan en este capítulo.

Tabla 26.1

Pruebas diagnósticas utilizadas por los participantes en una encuesta sobre la alergia alimentaria.

Modalidad de diagnóstico	Encuestados, n.° (%) (*N* = 380)
Prueba intraepidérmica	302 (79,5)
RAST (IgE sérica)	292 (76,8)
IgG4	53 (13,9)
Cinesiología	25 (6,6)
Electrodérmica	17 (4,5)
Provocación	15 (3,9)
Prueba de pulso	7 (1,8)
Neutralización	3 (0,8)
Pruebas sublinguales	2 (0,5)
Ensayo de respuesta de linfocitos	5 (1,3)
Otras[a]	5 (1,3)
Pruebas citotóxicas	0
Cualquiera excepto prueba intraepidérmica/RAST	82 (21,6)

Fuente: Reproducido a partir de la referencia 3, con autorización de Elsevier.

RAST, prueba de radioalergoadsorción.

[a] Comprenden las pruebas de parche y técnicas no especificadas realizadas por un quiropráctico, un naturópata o un homeópata.

Definiciones

La práctica estándar es la que realizan la mayoría de los médicos en la comunidad. Abarca los métodos y tratamientos que se ha demostrado científicamente que son eficaces y seguros. Antes de describir y criticar las siguientes intervenciones y tratamientos, es importante primero intentar clasificarlos. En primer lugar, ciertos abordajes pueden considerarse «no comprobados», y a veces también se hace referencia a ellos como «complementarios» o «alternativos». Este tipo de pruebas o tratamientos son los que no se basan en ningún fundamento claro y racional sobre la fisiopatología aceptable de la alergia, y su eficacia no está apoyada por la evidencia científica. Aunque puede parecer que están bien estructurados, no parecen capaces de diagnosticar o tratar una enfermedad alérgica. Algunas de estas intervenciones se han adaptado libremente a partir de métodos probados que están disponibles actualmente para el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades alérgicas. Con frecuencia, una de las razones por las que estas pruebas no han sido evaluadas científicamente es que su metodología es vaga y difícil de reproducir. Otras intervenciones se clasifican como «inapropiadas». Esto significa que la prueba en sí es una prueba validada que se utiliza para el diagnóstico de ciertos trastornos, pero que, en estos casos, la técnica no se aplica correctamente.

Pruebas «controvertidas»

Titulación a punto final de prueba cutánea

Durante los años cuarenta, Rinkel desarrolló el método de titulación a punto final de prueba cutánea [8]. Descubrió que este método era una guía útil para determinar la sensibilidad de un paciente y que la información obtenida podía utilizarse para determinar una dosis segura y eficaz para la inmunoterapia. Se han utilizado variaciones de este método tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de las alergias alimentarias y por inhalación.

Método

La técnica implica realizar pruebas intradérmicas en serie diluyendo el extracto cinco veces. Si se forma una pápula de 7 mm, se considera que la respuesta es reactiva. El punto final se define como la dilución más débil que produce una reacción cutánea positiva e inicia un aumento progresivo del diámetro de las pápulas con cada dilución más fuerte comprobada [9]. La dosis óptima de partida generalmente es de 0,01-0,02 ml del extracto. La dosis terapéutica óptima, definida como la dosis a la que se controlan los síntomas en la inmunoterapia, se alcanza después de administrar la dilución del punto final semanalmente en incrementos crecientes. Rinkel anticipó un alivio de los síntomas del paciente con una dosis de 0,5 ml de la dilución del punto final.

Conclusión

Se han realizado varios estudios en los últimos años para analizar la eficacia del método Rinkel. Van Metre et al. publicaron varios estudios que apoyaban la validez del método Rinkel para la cuantificación de la sensibilidad cutánea al polen de la ambrosía y descubrieron que el método era comparable a la liberación de histamina de los leucocitos *in vitro* y a la prueba de radioalergoadsorción (RAST) [10]. Aunque actualmente se utilizan variaciones de este método de la prueba cutánea sin ningún riesgo, el uso de los resultados para determinar la dosis óptima de la inmunoterapia es cuestionable. Muchos opinan que la mayoría de las veces esta «dosis» es una subestimación que da lugar a un tratamiento ineficaz.

Pruebas no comprobadas

Cinesiología aplicada

La cinesiología se refiere a la ciencia de las técnicas del movimiento. Existe la creencia entre algunas personas de que ciertas enfermedades, entre ellas las reacciones alérgicas, pueden provocar debilidad de la musculatura esquelética. Algunos creen que utilizando la cinesiología aplicada pueden diagnosticarse las enfermedades alérgicas. Esto se aplica con frecuencia al diagnóstico de la alergia alimentaria.

Método

Los alérgenos que se van a comprobar se colocan en botellas de vidrio tapadas. En algunos casos, un vial de vidrio que contiene un alérgeno específico se coloca sobre el cuerpo del paciente o cerca de él, y en otros casos se pide al paciente que sostenga el vial. Durante la «exposición» al alérgeno se comprueba la fuerza muscular. Se dice que la prueba es positiva cuando se observa debilitamiento de la fuerza muscular. Existen variaciones de la prueba estándar, como las pruebas «sustitutas», en las que un familiar del paciente se somete a la prueba en vez del paciente.

Conclusión

En 1988, Garrow [11] publicó un estudio de provocaciones ciegas y abiertas con alérgenos utilizando la cinesiología aplicada y observando la reproducibilidad y la eficacia de las pruebas. En el estudio no se observaron diferencias significativas entre las frecuencias de reacciones positivas al placebo frente a los alérgenos. Por lo tanto, en este momento no parece que haya ninguna prueba de la eficacia o la reproducibilidad del método de cinesiología para el diagnóstico de la alergia alimentaria. La AAAAI, junto con varias sociedades de alergólogos reconocidas a nivel internacional, ha emitido declaraciones de la postura del grupo de expertos que recomiendan no utilizar esta técnica para el diagnóstico de la alergia alimentaria [4-7].

Pruebas de provocación y neutralización

La provocación de una reacción limitada mediante la administración de un alérgeno por vía transdérmica, subcutánea, intradérmica o bronquial es una parte de la práctica de la alergología. Estas intervenciones proporcionan una gran cantidad de información para el diagnóstico de varias enfermedades alérgicas. Estas pruebas comprenden las pruebas intraepidérmicas e intradérmicas, las pruebas intranasal, subconjuntival y oral, y la provocación con metacolina. Estos enfoques difieren de las pruebas de provocación y neutralización en que las preparaciones estandarizadas y las dosis umbral

establecidas se han definido y se han sometido a validación científica repetida tanto en pacientes como en controles sanos [12].

El método de provocación-neutralización fue introducido por Lee en 1961 para el diagnóstico de la alergia alimentaria [13]. La provocación se realiza por vía intradérmica, subcutánea o sublingual. Actualmente se utiliza para diagnosticar y tratar las enfermedades alérgicas y las hipersensibilidades a una amplia variedad de sustancias. Los elementos que se prueban no son necesariamente los que levantan sospechas en la anamnesis. Pueden comprender productos químicos, como el formaldehído, el fenol o el etanol, y hormonas, como la progesterona [14].

Método

Se administra al paciente una dosis subcutánea o intradérmica de extracto del alérgeno usando diluciones en serie de cinco veces (método Rinkel). Se observa al paciente durante 10 min y se registra cualquier síntoma. Si el paciente no tiene síntomas, se van administrando dosis cada vez mayores del extracto hasta que aparecen los síntomas. Una vez que se presentan estos síntomas, se administran inmediatamente inyecciones de diluciones más débiles del mismo extracto hasta que se resuelven los síntomas. Esta cantidad de extracto se considera la «dosis de neutralización» y se utiliza para el tratamiento futuro [15].

La técnica parece vaga e imprecisa. No existe un protocolo validado establecido de forma general para realizar las pruebas de provocación y neutralización. Además, no existe un consenso para establecer qué es una prueba positiva. Los síntomas pueden ser muy amplios e inespecíficos, y pueden comprender cefalea, síntomas nasales, síntomas torácicos, reacciones del oído, reacciones digestivas, erupciones cutáneas o prurito, o reacciones generales, como fatiga, escalofríos, dolor muscular o somnolencia [16]. No ha habido un acuerdo general sobre la función del diámetro del habón para considerar un resultado positivo. Algunos interpretan un aumento del tamaño del habón como un indicio más de una prueba positiva.

Algunos defienden el uso de la prueba de provocación sublingual y neutralización para el diagnóstico y el tratamiento de la alergia alimentaria. Fue descrita por primera vez por Hansel en 1953 [17] como una técnica diagnóstica y terapéutica. El método consiste en colocar extracto del alérgeno debajo de la lengua y esperar 10 min para ver si aparecen los síntomas. Si se presentan los síntomas, a continuación se administra al paciente una solución más diluida del mismo extracto. La dosis de neutralización se utiliza como tratamiento antes o después de las comidas que contienen el alimento responsable si este no puede evitarse.

Debido a que solo puede comprobarse un elemento cada vez y es necesario esperar 10 min entre cada dilución, no es sorprendente que una única prueba de provocación-neutralización dure 1 día entero. Pueden ser necesarios muchos días para probar varios elementos. Por lo tanto, esta prueba necesita mucho tiempo y puede ser cara.

Conclusión

Se han publicado varios estudios que han buscado principalmente la eficacia de las pruebas de provocación y neutralización. Ocho de estos estudios fueron doble ciegos. Solo un estudio contenía un grupo de control. La mayoría de los estudios no pudieron demostrar ningún beneficio de la solución de neutralización en comparación con el placebo. Crawford et al. [18] realizaron un estudio doble ciego en 61 sujetos con antecedentes de reacciones a cinco alimentos frecuentes. Los autores no pudieron demostrar la reproducibilidad de los resultados de las pruebas alimentarias sublinguales. Kailin y Collier [19], en un estudio doble ciego, compararon los efectos de la neutralización con extractos de alimentos sublinguales o subcutáneos frente a un placebo salino. Los autores observaron que el tratamiento con el placebo salino «aliviaba» al 70% de los pacientes. Draper [20], en un estudio de 121 pacientes con alergia por inhalación, descubrió que solo el 38% de las pruebas de provocación positivas se relacionaban con una prueba de provocación alimentaria positiva. Uno de los estudios doble ciego mejor estructurados fue el de Jewett y Greenberg [21]. En este estudio se hicieron pruebas con extractos de alimentos o un placebo a 18 pacientes que habían tenido síntomas antes provocados por una prueba intracutánea. La tasa de respuestas positivas fue similar entre los extractos alimentarios y el placebo. Este tipo de pruebas también han planteado problemas con respecto a la seguridad del paciente [22,23]. Teuber informó de un caso en el que las inyecciones «neutralizantes» de leche y trigo causaron anafilaxia a un paciente con mastocitosis sistémica [23]. En conclusión, en general, estos estudios no han confirmado la eficacia de las pruebas de provocación y neutralización para el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades alérgicas.

Tratamiento de neutralización

La neutralización de los síntomas alérgicos es una extensión de la prueba de provocación-neutralización descrita anteriormente. Este tipo de tratamiento, también llamado «tratamiento de alivio», consiste en dosis autoadministradas de un extracto alérgeno en una concentración que «neutraliza» los síntomas que se producen durante la prueba de provocación previa [14]. Algunos utilizan este tratamiento para aliviar los síntomas presentes, para prevenir los síntomas esperados y para las dosis de mantenimiento continuas dos veces a la semana. Estas dosis se pueden administrar mediante inyección o por vía sublingual. El paciente puede cambiar y suspender o reiniciar el tratamiento cuando lo considere necesario.

Teoría

Se han creado varias teorías para tratar de explicar la neutralización de los síntomas. Una creencia frecuente entre algunos profesionales es que este tipo de tratamiento produce tolerancia inmunológica. En estudios multicéntricos

controlados, doble ciegos, se ha observado que las pruebas de provocación alimentaria sublinguales no discriminan entre los controles con placebo y los extractos alimentarios utilizados en el tratamiento de neutralización [16]. Además, parece que no existen estudios a largo o corto plazo que analicen la eficacia de este tratamiento.

Conclusión

Como resultado, puesto que no existe un mecanismo conocido para la neutralización de los síntomas y no hay evidencia científica clara que demuestre su eficacia, esta forma de tratamiento generalmente no se recomienda para los trastornos alérgicos, como la alergia alimentaria.

Pruebas de leucocitos citotóxicos

También conocidas como prueba «de Bryan», este tipo de pruebas para la alergia fue adaptada por Bryan en los años sesenta. Inicialmente se diseñó para ayudar a los médicos en el diagnóstico de la alergia. La teoría que hay detrás de la prueba es que, cuando se añade un alérgeno específico *in vitro* a sangre completa o a una suspensión de leucocitos en suero, el recuento de leucocitos disminuye o estos se mueren. Algunos consideran que son útiles para el diagnóstico de las alergias alimentaria y por inhalación [24]. La prueba ALCAT más reciente disponible hoy en día actúa de una forma similar, ya que mide los cambios volumétricos de los leucocitos tras la incubación con antígenos. Después de un período de incubación, las células sanguíneas pasan a través de un canal estrecho y se miden con un instrumento electrónico. Los tamaños se muestran como diámetros celulares o volúmenes celulares. La empresa afirma que su prueba identifica exactamente qué alimentos o productos químicos son responsables de desencadenar una variedad de síntomas, como dolor articular, cefalea, asma, obesidad, TDA/hiperreactividad, fatiga crónica y otros.

Método

La técnica consiste en recoger la capa leucocitaria de una gota de sangre del paciente y ponerla en un portaobjetos recubierto con extracto seco del alimento u otro alérgeno/sustancia, y después observar en el microscopio si se altera el aspecto de los leucocitos [25]. Una vez que se localiza un número suficiente de leucocitos, se clasifican según el grado de destrucción. Con una sola muestra de sangre puede comprobarse un panel de alimentos y otras sustancias.

Conclusión

La prueba citotóxica no tiene ninguna base teórica, ya que no existen evidencias de un mecanismo citotóxico general en la enfermedad alérgica. La prueba en sí no se ha estandarizado y nunca se ha demostrado que sea eficaz

para el diagnóstico de la alergia alimentaria o por inhalación en estudios controlados. Franklin y Lowell [26] informaron de que no había ninguna diferencia significativa en el recuento de leucocitos expuestos al extracto de ambrosía frente a una solución salina en individuos hipersensibles a la ambrosía. Lieberman et al. [27] no pudieron demostrar una relación clínica con los resultados de la prueba en los pacientes del estudio, y los resultados fueron inconsistentes cuando se hicieron pruebas más de una vez a los pacientes. Benson y Arkins [28] observaron que la prueba se asociaba a un alto grado de falsos positivos. En lo que respecta a la ALCAT, en un resumen realizado desde la página web de la empresa se encontró una correlación de casi el 84% entre las dos pruebas cuando se evaluó el grado de relación entre la ALCAT y los resultados de las provocaciones alimentarias orales doble ciegas. Sin embargo, este pequeño estudio tiene algunas limitaciones importantes y no hay estudios más amplios recientes disponibles [29].

Electrodiagnóstico (prueba de Vega)

El electrodiagnóstico también se conoce como electroacupuntura de Voll (EAV), detección electrodérmica (DED), diagnóstico de las funciones bioeléctricas (DFB) o técnica reguladora de bioenergía (RBE) [30]. Algunos médicos creen que la presencia de una alergia específica puede producir cambios de la resistencia eléctrica de la piel, y que estos cambios pueden detectarse mediante las máquinas de Vega o dispositivos de biorresonancia.

Método

En esta técnica, una muestra de extracto del alimento se coloca en un recipiente en contacto con una placa de aluminio, que después se coloca entre la piel del paciente y un galvanómetro. Se mide la actividad eléctrica de la piel en ciertos «puntos de alergia». Por ejemplo, hay ciertos puntos en las extremidades inferiores que se dice que corresponden a la alergia alimentaria, y puntos en las extremidades superiores que se dice que corresponden a las alergias por inhalación [24]. Generalmente, a los niños se les evalúa haciendo la prueba a uno de los padres mientras da la mano al niño [7]. Estos resultados se introducen en un ordenador, que imprime una lista de alergias del paciente. A los niños se les valora haciendo primero las pruebas al padre y repitiéndolas con el padre dando la mano al niño.

Conclusión

Este tipo de intervención atrae a los pacientes que se niegan a someterse a todas las intervenciones complicadas y potencialmente incómodas, como las pruebas cutáneas. Además, a algunos pacientes les parece que el uso de ordenadores, galvanómetros y «copias impresas» es lo más «puntero». Semizzi et al. [31] evaluaron la exactitud de la prueba electrodérmica en 72 pacientes alérgicos que se compararon con controles sanos. No encontraron ninguna diferencia significativa de la respuesta eléctrica cutánea entre los dos

grupos.

Radiónica

Método

La radiónica se basa en el concepto de que todas las formas de vida están sumergidas en el campo de energía electromagnética de la Tierra. Y que una enfermedad se refleja en los cambios o «desequilibrios» del campo electromagnético de una persona que se dice que se encuentra fuera del espectro electromagnético normal. Los profesionales sostienen que la enfermedad puede tratarse restableciendo el equilibrio energético normal. A veces, el que realiza la prueba está con el paciente y a veces «conecta» con el paciente a distancia usando un objeto, como un mechón de pelo, una muestra de sangre o una fotografía.

Conclusión

Esta técnica no ha sido objeto de estudio formal, y no hay evidencias publicadas de su eficacia en la evaluación o el tratamiento de cualquier trastorno [7].

Iridología

Método

Se basa en el concepto de que cada parte del cuerpo está representada en una parte correspondiente del iris. El estado de salud de una persona se determina por el color, la textura y la localización de las manchas de pigmento del ojo. Los desequilibrios se tratan con suplementos dietéticos o con fármacos herbales.

Conclusión

Los estudios han demostrado que los iridólogos no pueden diferenciar a los pacientes con una enfermedad de las personas sanas [7,32].

Análisis químico del organismo

Algunos médicos afirman que la detección de cualquier cantidad de un producto químico orgánico o inorgánico en el líquido corporal puede indicar una exposición tóxica y puede explicar la presencia de la enfermedad. Postulan que ciertas sustancias pueden ser tóxicas para el sistema inmunitario y causar un estado de hipersensibilidad al medio ambiente [8]. Algunas de estas sustancias son vitaminas, fármacos, hidrocarburos clorados, compuestos orgánicos volátiles, pesticidas y metales.

Método

Las pruebas específicas del método comprenden el análisis de los tejidos y líquidos corporales mediante espectrometría de masas con cromatografía de gases, la cuantificación de sustancias químicas en el suero y otros líquidos corporales, y el análisis del aire espirado [9].

Conclusión

Estas técnicas son muy sensibles y permiten identificar productos químicos en prácticamente todas las personas, incluso en las que no tienen síntomas. Esta es la razón por la que es importante que exista una estrecha correlación clínica con este tipo de pruebas. En algunas situaciones y en ciertos individuos pueden ser apropiadas para evaluar la intoxicación química con el fin de diagnosticar correctamente un trastorno. Es importante tener en cuenta que muchos de los laboratorios que realizan estas pruebas no ofrecen garantías de calidad adecuadas, por ejemplo, la contaminación de las muestras sigue siendo una fuente importante de errores [9].

Análisis del pelo

Método

El análisis del pelo implica investigar los patrones moleculares y «energéticos» del pelo de un paciente, ya que los partidarios dicen que predicen la hipersensibilidad alimentaria. Generalmente, un paciente se corta de dos a tres pelos cerca de la raíz y envía las muestras, que luego son analizadas mediante una de las diversas técnicas posibles por si contienen trazas de toxinas o existen desequilibrios nutricionales.

Conclusión

No hay estudios publicados en los que se haya evaluado esta técnica y carece de una base fisiológica. La AAAAI [4], la ASCIA [7] y la ALLSA [6] han emitido declaraciones sobre su postura con recomendaciones en contra de su uso.

Pruebas inapropiadas

Anticuerpos IgG

Los anticuerpos inmunoglobulina E (IgE) en respuesta a los alérgenos provocan la liberación de mediadores de los mastocitos que son importantes en los síntomas de tipo inmediato de la anafilaxia o la enfermedad atópica. La hipersensibilidad a ciertos alérgenos puede diagnosticarse detectando la IgE en el suero utilizando la RAST. En muchos laboratorios puede comprobarse de forma parecida la presencia de inmunoglobulina G (IgG) o, más específicamente, IgG4 para ciertos alimentos. Algunos médicos miden los anticuerpos IgG circulantes reactivos con antígenos alimentarios para diagnosticar la alergia alimentaria. Después, el paciente puede recibir tratamiento en forma de dietas de eliminación y rotación. La idea es que, aunque es posible que la IgG no sea importante en las reacciones de tipo inmediato a ciertos alimentos, puede ser importante en las reacciones de tipo retardado, como la depresión, la apatía, la fatiga, las mialgias y las molestias digestivas [33]. El diagnóstico de las reacciones de tipo retardado es un reto, y aunque la RAST convencional para la IgE sola no permite diagnosticar este tipo de reacciones, no se han publicado estudios doble ciegos, controlados con placebo, que demuestren que estos síntomas están relacionados con alimentos concretos, como se identificó utilizando estas pruebas.

No se sabe si los anticuerpos IgG tienen una función en la patogenia de la enfermedad atópica y la alergia alimentaria. Normalmente, pueden encontrarse ciertas cantidades de IgG para los antígenos alimentarios, así como para otros antígenos ambientales, y hasta el momento no se ha demostrado que su presencia se asocie a la enfermedad atópica. Por lo tanto, la medición de la IgG específica de antígeno no se ha recomendado como una forma de diagnóstico de la alergia alimentaria en el entorno clínico. Los fabricantes de las pruebas de IgG se han visto obligados a retirar las garantías sobre su eficacia [34]. Las sociedades de especialistas en alergología internacionales principales, como la EAACI [5], la AAAAI [4], la ALLSA [6] y la ASCIA [7], han emitido declaraciones de su postura en las que recomiendan que no se utilicen los anticuerpos IgG específicos para el diagnóstico de la alergia alimentaria.

Recuento de subconjuntos de linfocitos

El recuento cuantitativo de leucocitos que transportan uno o más marcadores de superficie, que se conocen como marcadores de grupo de diferenciación (CD), es útil para el diagnóstico de algunas formas de inmunodeficiencia celular de los linfocitos. Por ejemplo, la medición de los linfocitos CD4 es parte de la técnica estándar para el diagnóstico y el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana [8]. Los recuentos de subconjuntos de linfocitos

pueden ser lábiles e inespecíficos. Las concentraciones pueden no aumentar en las enfermedades alérgicas tradicionales, pero pueden ser elevadas en los que tienen enfermedades víricas, por ejemplo. El uso de estas pruebas para diagnosticar formas de alergia u otros trastornos inmunológicos posibles suele considerarse inadecuado y puede conducir a un tratamiento inapropiado del paciente.

Prueba del pulso

La prueba del pulso se basa en la creencia de que las reacciones alérgicas tienen un efecto inmediato y medible sobre el sistema nervioso simpático. En 1953, Coca observó que la taquicardia que se producía 5-90 min después de la exposición a un alimento o una sustancia inhalada era un indicador fiable de la alergia alimentaria [35].

Método

La dosis de prueba puede administrarse por cualquier vía, incluida la inyección. Algunos consideran que un cambio de 10 lpm es diagnóstico, pero la técnica nunca se ha estandarizado. Esta prueba no tiene relación con el diagnóstico de la enfermedad alérgica.

Tratamientos no comprobados

Tratamiento de neutralización

Este tema se ha analizado anteriormente, en la sección «Pruebas de provocación y neutralización».

Dietas de rotación

Teoría

Este tipo particular de dieta recomienda no consumir un determinado alimento más de una vez cada 4-5 días [9]. Parte de los motivos es que, si el paciente es alérgico a la mayoría o a todos los alimentos, al comerlos con frecuencia corre el riesgo de estar cada vez más sensibilizado a ese alimento y posiblemente a otros.

Conclusión

Si un paciente tiene hipersensibilidad clínica a un alimento en particular, desarrollará síntomas después del contacto con el alimento, independientemente del programa de rotación. Sin embargo, si un paciente muestra «hipersensibilidad subclínica» a un determinado alimento, es decir, no tiene síntomas, pero sí evidencias de IgE específica en la prueba, cada exposición a ese alimento aumentará la sensibilidad y la probabilidad de una reacción en el futuro. No hay datos científicos que apoyen la eficacia de este tipo de dieta.

Eliminación de alergia avanzada

Teoría

Este tratamiento se basa en el concepto de que el cerebro percibe el «alérgeno» como una amenaza para el bienestar del organismo. La exposición al alérgeno interrumpe el flujo de las energías nerviosas desde el cerebro al organismo a través de los «meridianos», lo que causa síntomas [7]. Se aplica acupresión a ambos lados de la columna vertebral mientras el paciente está en contacto directo con el supuesto alérgeno.

Conclusión

Este abordaje carece de justificación científica o evidencias publicadas de su eficacia.

Tratamiento ortomolecular

Teoría

Se refiere a la utilización de suplementos y/o vitaminas que se administran en grandes cantidades por vía parenteral u oral para el tratamiento de numerosos trastornos médicos y psiquiátricos [9]. Los que practican este tratamiento suelen medir las concentraciones de vitaminas en el suero o en la orina para determinar la cantidad necesaria para su corrección. Este tipo de tratamiento se ha utilizado en una amplia variedad de enfermedades. Por ejemplo, los suplementos de antioxidantes, como las vitaminas E y C y el glutatión, se han utilizado para tratar las enfermedades alérgicas basándose en la teoría de que la inflamación alérgica genera radicales libres que pueden causar lesiones oxidativas en los tejidos [36].

Conclusión

No se han realizado estudios controlados sobre este tipo de tratamiento y no se recomienda para ninguna enfermedad en este momento. Las dosis elevadas de algunas vitaminas pueden acumularse en el organismo y provocar efectos tóxicos y potencialmente cancerígenos [37].

Reflexología

Teoría

La reflexología se basa en la creencia de que varias regiones de las manos, los pies y las orejas corresponden a órganos o sistemas fisiológicos específicos del organismo. Los que la practican afirman que puede diagnosticarse la enfermedad a través de la palpación de estas zonas, y puede tratarse aplicando presión estratégicamente.

Conclusión

La reflexología carece de fundamento científico razonable y no tiene ninguna base fisiológica. En una revisión reciente de 18 estudios aleatorizados, controlados, sobre la reflexología se llegó a la conclusión de que no hay pruebas de calidad que apoyen la reflexología como un tratamiento para ningún trastorno médico [38].

Eliminación de amalgamas de mercurio

Teoría

Las amalgamas de plata y mercurio se han utilizado en los empastes dentales durante más de 100 años. Ha habido muchas reclamaciones de médicos y dentistas sobre que algunos pacientes pueden desarrollar hipersensibilidad a este material, por lo que se las ha culpado del desarrollo de una amplia gama de síntomas [9]. Estas afirmaciones han dado lugar a la eliminación de este tipo de empastes.

Conclusión

Sjursen et al. [39] informaron recientemente de un estudio prospectivo y aleatorizado que demostró la mejoría de los síntomas intraorales y de la salud general en los 3 años siguientes a la retirada de todos los empastes de amalgama. Sin embargo, el hecho de que el grupo de tratamiento no fuera ciego y la falta de un grupo de control verdadero hacen cuestionable la validez del estudio, especialmente en el contexto de un efecto placebo significativo anticipado. No hay ninguna evidencia clínica sólida que apoye las afirmaciones de que las amalgamas de mercurio son responsables del desarrollo de múltiples molestias somáticas.

Autoinyecciones de orina

En 1930, Oriel y Barber informaron de que habían descubierto sustancias similares a las proteínas («proteosas») en la orina de las personas alérgicas durante el empeoramiento agudo de la enfermedad alérgica [40]. Si la orina obtenida de individuos hipersensibles se aplicaba por vía intradérmica a otros individuos con las mismas hipersensibilidades, la prueba cutánea era positiva. Este no fue el caso para la misma orina aplicada por vía intradérmica a individuos no atópicos [33]. Las personas que utilizan este método creen que estas «proteínas de la orina» pueden aislarse por extracción química y administrarse al paciente como una forma de tratamiento en una serie de inyecciones intradérmicas/subcutáneas.

En 1947, Plesch reintrodujo este método [41]. Describió un sistema que consistía en recoger orina fresca de un paciente, esterilizarla e inyectar cantidades establecidas por vía intramuscular. En las 2 h siguientes a la inyección pueden producirse varias reacciones, como fiebre, diarrea, hipotensión, disnea y vómitos. Él descubrió que con estas inyecciones los síntomas disminuían en los pacientes con diversos síndromes, como ictericia, enfermedad alérgica, síntomas digestivos y síntomas dermatológicos. Sin embargo, no existen estudios controlados que apoyen la eficacia o la seguridad de este método. De hecho, en los conejos, la autoinyección de orina puede conducir a la formación de autoanticuerpos frente a la membrana basal glomerular (MBG) y causar nefritis. Aunque esto no se ha demostrado directamente en los seres humanos, es posible que recibir estas autoinyecciones de orina cause enfermedad de complejos inmunitarios. Se ha establecido que, en los seres humanos, los anticuerpos anti-MBG pueden conducir al desarrollo del síndrome de Goodpasture. Por lo tanto, en este momento, la American Academy of Allergy and Immunology ha tomado la postura de que esta intervención no está comprobada, no tiene base científica y es potencialmente peligrosa [24].

Tratamientos inapropiados

Ecología clínica

Generalmente, la ecología clínica se basa en dos conceptos. Uno de ellos es que un gran número de productos químicos y de alimentos pueden ser responsables de la enfermedad en ausencia de anomalías de las pruebas analíticas y de hallazgos físicos; y el otro es que el sistema inmunitario está funcionalmente deprimido debido a la exposición a ciertos productos químicos del entorno [42]. Esto no debe confundirse con las enfermedades tóxicas que producen una serie de síntomas y anomalías de las pruebas analíticas en respuesta a una toxina concreta. Los que practican la ecología clínica creen que los pacientes con síndrome de hipersensibilidad química, también conocido como trastorno de hipersensibilidad ambiental, enfermedad del siglo xx o síndrome de desregulación inmunitaria inducida, tienen síntomas que son el resultado de la exposición a productos químicos ambientales en concentraciones bajas y a largo plazo. Las dosis que causan estos síndromes son muy inferiores a las que se han establecido que tienen efectos nocivos sobre la población general [43]. Las sustancias se denominan a veces «incitantes» u «ofensivas», y comprenden alimentos, aditivos alimentarios y sustancias químicas sintéticas y naturales, como pesticidas, detergentes, perfumes, gases de los vehículos y el gas natural. Los síntomas suelen ser generalizados, y afectan con frecuencia a más de un sistema de órganos, como el sistema cardíaco, digestivo, respiratorio, genitourinario y nervioso.

Teoría

Los ecologistas clínicos [44] tienen la teoría de que la enfermedad ambiental es el resultado del desarrollo de hipersensibilidad a nuevos productos químicos sintéticos. Otros creen que estos productos químicos actúan como haptenos que provocan la formación de IgG y de complejos inmunitarios [45]. También se ha pensado que la enfermedad ambiental es el resultado de un proceso autoinmunitario no específico. Todavía es necesario establecer un mecanismo posible para este proceso patológico; sin embargo, hay varios conceptos que los ecologistas clínicos utilizan para tener en cuenta los síntomas del paciente. «Carga corporal total» y «sobrecarga química» trazan una analogía entre el sistema inmunitario y un contenedor. Se dice que el sistema inmunitario tiene una capacidad limitada para manejar antígenos. El que un paciente desarrolle síntomas en respuesta a un antígeno ambiental indica que se ha superado la capacidad del sistema inmunitario. «Enmascaramiento» es un concepto en el que un paciente, que es hipersensible a un determinado alimento, puede eliminar los síntomas consumiendo el alimento de forma regular. «Fenómeno de extensión» se refiere a la hipersensibilidad a un antígeno que conduce al desarrollo de

hipersensibilidad a múltiples antígenos diferentes [9].

Diagnóstico

La anamnesis detallada dentro de las pruebas de provocación- neutralización sigue siendo el pilar del diagnóstico de la enfermedad ambiental para los ecologistas clínicos. En ocasiones se han utilizado análisis de sangre para determinar la presencia de inmunoglobulinas, el complemento o las concentraciones de sustancias químicas específicas para ayudar en el diagnóstico.

Tratamiento

Consiste principalmente en medidas de evitación, dietas de eliminación, tratamiento de neutralización y, en algunos casos, como en el síndrome de hipersensibilidad a *Candida,* farmacoterapia.

Fármacos anti-*Candida* para el síndrome de hipersensibilidad a *Candida*

Teoría

Candida albicans es una levadura que tiene una función como parte de la microflora normal del organismo. Hay quienes creen que este microorganismo en particular es la causa de una afección denominada «síndrome de hipersensibilidad a levaduras» o «síndrome de hipersensibilidad a *Candida*». Los defensores de esta hipótesis consideran que el síndrome está causado por un crecimiento excesivo de *Candida albicans* en el tubo digestivo que produce inflamación local y una respuesta tóxica más generalizada. Se cree que esta respuesta es secundaria a una reacción de hipersensibilidad a una toxina que segrega el microorganismo. Como resultado, los síntomas varían desde infecciones por *Candida* recurrentes o persistentes a síntomas digestivos crónicos, como distensión abdominal, diarrea, estreñimiento y acidez de estómago. También se han observado síntomas del sistema nervioso central, como depresión, fatiga crónica y problemas de memoria [9].

Método

No se ha establecido un método para el diagnóstico de este síndrome. El diagnóstico suele realizarse por la anamnesis sola y sin medidas analíticas específicas. Ha habido informes de profesionales que realizan pruebas de alergia para documentar la sensibilidad a *Candida.*

Tratamiento

Primero se recomienda a los pacientes que eviten los antibióticos de amplio espectro y los esteroides sistémicos, porque pueden potenciar el

microorganismo. Se administran dosis mínimas de nistatina oral hasta que desaparecen los síntomas. Si estos persisten, puede cambiarse el tratamiento a otros fármacos anti-*Candida*, como ketoconazol o anfotericina B. Además de los fármacos anti-*Candida,* también se utilizan dietas sin levaduras y sin azúcar. Algunos creen que el consumo de azúcares simples hace que aumente el crecimiento de *Candida* en el intestino [46]. En el régimen de tratamiento de algunos pacientes también se incluyen vacunas contra la alergia a *Candida.*

Conclusión

Se han publicado libros y artículos de prensa generalista, y se han formado grupos de apoyo, todo con la esperanza de establecer una conexión entre la levadura y la enfermedad. Sin embargo, nunca se ha establecido una base científica en este síndrome. Los informes que circulan son en gran parte anecdóticos. En 1990, Dismukes et al. [47] publicaron el primer estudio aleatorizado, doble ciego, cruzado, centrado específicamente en el efecto del tratamiento con nistatina oral y vaginal en comparación con un placebo en 42 mujeres premenopáusicas que presuntamente tenían el síndrome de hipersensibilidad a *Candida.* Los resultados de este trabajo demostraron que el tratamiento con nistatina disminuye los síntomas vaginales, pero no se estableció la eficacia del tratamiento para los síntomas sistémicos, como la depresión y la fatiga crónica. No se produjo una disminución significativa de los síntomas sistémicos en comparación con el placebo. Por lo tanto, el estudio no pudo establecer un beneficio terapéutico del tratamiento con nistatina en los pacientes con el síndrome de hipersensibilidad a *Candida.*

Dietas de eliminación

Teoría

Algunos médicos recomiendan la eliminación de varios alimentos cuando se han descubierto alergias alimentarias múltiples en las pruebas cutáneas. Este tipo de dieta también es recomendado por otros que creen que a través de las dietas de eliminación se puede «estimular» el sistema inmunitario [9].

Métodos

Una vez que se diagnostica hipersensibilidad a múltiples alimentos en un paciente, ya sea mediante pruebas no convencionales o por la anamnesis, se le prescribe una dieta muy restrictiva para evitar nuevos síntomas. A la mayoría de los pacientes se les administran suplementos de vitaminas, minerales o aminoácidos [30].

Conclusión

No hay evidencias de que mediante la eliminación de múltiples alimentos pueda mejorar el funcionamiento del sistema inmunitario.

De hecho, estas dietas restrictivas pueden tener efectos perjudiciales de

desnutrición en los pacientes.

Síndrome de sensibilidad química múltiple

Teoría

Según se indicó en el grupo de trabajo OMS/IPCS en 1996, el síndrome de sensibilidad química múltiple (SQM) o síndrome de intolerancia ambiental idiopática (IAI) describe un conjunto de síntomas que se superponen a los de la enfermedad ambiental, pero en general sigue siendo una entidad distinta. Este trastorno se caracteriza por una gran variedad de síntomas somáticos, cognitivos y afectivos, causados por la exposición a bajas concentraciones de sustancias químicas ambientales [48]. Los síntomas habitualmente afectan a casi todos los sistemas de órganos principales y se cree que son el resultado de la hipersensibilidad a ciertos productos químicos. La fatiga crónica, la depresión, la cefalea y los mareos son síntomas frecuentes. Se sabe poco sobre la fisiopatología de esta enfermedad, pero sus defensores alegan que a través de ciertos mecanismos, como la interrupción de los procesos inmunológicos/alérgicos, las alteraciones de la función del sistema nervioso, los cambios de las rutas bioquímicas o los cambios de las funciones neuroconductuales, los productos químicos causan daños a los tejidos [49]. Esto puede producirse a través de procesos como la generación de radicales libres, la formación de complejos inmunitarios o la formación de haptenos.

Métodos

Los pacientes con este trastorno suelen manifestar ciertos rasgos psicológicos, como ansiedad, depresión, somatización, cambios y fobias [9]. Esto hace que sea especialmente difícil establecer un diagnóstico de SQM. Sin embargo, se hace un diagnóstico de SQM cuando los síntomas no pueden explicarse por las anomalías de las pruebas, pero se asocian a una exposición ambiental documentada. La falta de hallazgos objetivos de la enfermedad, como en la exploración física y las pruebas analíticas, pone en duda la validez de la SQM como una enfermedad clínica.

Crítica

El concepto de SQM en ausencia de cualquier dato objetivo sigue siendo el mayor desafío para sus defensores. En la actualidad, no hay evidencias científicas de que la SQM deba considerarse una entidad clínica verdadera, sino que parece que se basa en una asociación de una amplia gama de síntomas frente a un número particular o variado de productos químicos ambientales.

La ecología clínica se apoya de manera inadecuada en la bibliografía. No se ha demostrado que ni el diagnóstico ni los tratamientos tengan alguna eficacia consistente o algún beneficio. Das-Munshi et al. [50] realizaron una revisión sistemática de la bibliografía y descubrieron que los sujetos que

supuestamente tenían SQM no podían diferenciar la exposición química de las condiciones de control cuando se exponían de forma ciega. Otra dificultad para evaluar la ecología clínica y los trastornos ambientales es que es prácticamente imposible establecer una relación de causa y efecto, ya que existe un número muy variado de posibles «desencadenantes» de los síntomas.

Conclusión

Muchos de los grupos de subespecialidades que se incluyen en la AAAAI y el American College of Physicians han emitido informes sobre su posición con respecto a varias intervenciones y varios tratamientos de los que se mencionan anteriormente. El objetivo de este capítulo es proporcionar definiciones de las intervenciones y los tratamientos polémicos, no comprobados e inapropiados, y ejemplos de cada uno, para aportar así información sobre las prácticas alejadas de la alergia. Analizando cada teoría y cada método, podemos llegar a ser más conscientes de la importancia de la evidencia científica y de la estandarización de las intervenciones en nuestra práctica diaria. La anamnesis, la exploración física, las pruebas cutáneas selectivas y las pruebas analíticas adecuadas siguen siendo el estándar de atención en la primera evaluación del paciente alérgico. Sin embargo, como hemos visto, este no es siempre el caso. Se puede pedir a los pacientes que se sometan a pruebas rigurosas, caras, no validadas e incluso dolorosas. Se les pueden ofrecer diagnósticos y tratamientos que pueden causar tanto deterioro físico como mental. También hemos visto que muchas pruebas «validadas» pueden utilizarse incorrectamente para diagnosticar las enfermedades alérgicas. Muchos partidarios de estas técnicas han confundido al público, dando a entender que se han probado clínicamente. Por lo tanto, se convierte en una responsabilidad de los médicos informar a los pacientes sobre este tipo de prácticas para la alergia. También es nuestra responsabilidad diseñar estudios clínicos apropiados para establecer de forma definitiva el mérito o el fracaso de estas pruebas.

Bibliografía

1. Shaw A, Thompson EA, Sharp D. Complementary therapy used by patients and parents of children with asthma and the implications for NHS care: a qualitative study. *BMC Health Serv Res*. 2006;6:76.
2. Wisniewski JA, Li XM. Alternative and complementary treatment for food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012;32(1):135–150.
3. Ko J, Lee JI, Muñoz-Furlong A, et al. Use of complementary and alternative medicine by food-allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(3):365–369.
4. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored Expert Panel report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1105–1118.
5. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force report. *Allergy*. 2008;63(7):793–796.
6. Motala C. Hawarden D, on behalf of the Allergy Society of South Africa. Diagnostic testing in allergy. *S Afr Med J*. 2009;99(7):531–535.
7. Mullins RJ. ASCIA Position Statement: Unorthodox Techniques for the Diagnosis and Treatment of Allergy, Asthma, and Immune Disorders. *ASCIA*. 2007.
8. Barton M, Oleske J, LaBraico J. Controversial techniques in allergy treatment. *J Natl Med Assoc*. 1983;75:831–834.
9. Van Metre Jr TE. Critique of controversial and unproven procedures for diagnosis and therapy of allergic disorders. *Pediatr Clin North Am*. 1983;30:807–817.
10. Van Metre Jr TE, Adkinson Jr NF, Lichtenstein LM, et al. A controlled study of the effectiveness of the Rinkel method of immunotherapy for ragweed pollen hay fever. *J Allergy Clin Immunol*. 1980;65:288–297.
11. Garrow JS. Kinesiology food allergy. *BMJ*. 1988;296:1573.
12. Senna G, Passalacqua G, Lombardi C, et al. Position paper: controversial and unproven diagnostic procedures for food allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2004;36(4):139–145.
13. Lee CH. A new test for diagnosis and treatment of food allergens. *Buchanan Co Med Bull*. 1961;25:9–12.
14. AAAAI Training Program Directors' Committee A training program directors' committee report: topics related to controversial practices that should be taught in allergy and immunology training program. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93:955–966.
15. Middleton E Jr, Ellis EF, Yunginer JW, eds. *Allergy Principles and Practice*. 5th edn St. Louis, MO: Mosby; 1998.
16. Spector SL. Controversial and unproven techniques. Position statement from the ACCP section on allergy and clinical

immunology. *Chest*. 1984;86:132–133.
17. Hansel FK. *Allergy and Immunology in Otolaryngology*. Rochester, MN: American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology; 1968.
18. Crawford LV, Lieberman P, Harfi HA, et al. A double-blind study of subcutaneous food testing sponsored by the Food Committee of the American Academy of Allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1976;57:236.
19. Kailin EW, Collier R. "Relieving" therapy for antigen exposure. *J Am Med Assoc*. 1971;217:78–82.
20. Draper LW. Food testing in allergy: intradermal, provocative, or deliberate feeding. *Arch Otolaryngol*. 1972;95:169–174.
21. Jewett DL, Greenberg MR. Placebo responses in intradermal provocation testing with food extracts (abstract). *J Allergy Clin Immunol*. 1985;75:205.
22. Gerez IF, Shek LP, Chng HH, et al. Diagnostic tests for food allergy. *Singapore Med J*. 2010;51(1):4–9.
23. Teuber SS, Vogt PJ. An unproven technique with potentially fatal outcome: provocation/neutralization in a patient with systemic mastocytosis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;82(1):61–65.
24. American Academy of, Allergy. Position statements—controversial techniques. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;67:333–338.
25. Terr AI. Controversial and unproven diagnostic tests for allergic and immunologic diseases. *Clin Allergy Immunol*. 2000;15:307–320.
26. Franklin W, Lowell FC. Failure of ragweed pollen extract to destroy white cells from ragweed-sensitive patients. *J Allergy*. 1949;20:375.
27. Lieberman P, Crawford L, Bjelland J, et al. Controlled study of the cytotoxic food test. *J Am Med Assoc*. 1974;231:728.
28. Benson TE, Arkins JA. Cytotoxic testing for food allergy: evaluations of reproducibility in correlation. *J Allergy Clin Immunol*. 1976;58:471–476.
29. Fell PJ, Brostoff J, Pasula MJ. High *Correlation of the ALCAT Test Results with Double Blind Challenge in Food Sensitivity* (abstract). Presented at the 45th Annual Congress of the American College of Allergy and Immunology, Los Angeles, CA, 1988.
30. Wuthrich B. Unproven techniques in allergy diagnosis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2005;15(2):86–90.
31. Semizzi M, Senna G, Crivellaro M, et al. A double-blind, placebo-controlled study on the diagnostic accuracy of an electrodermal test in allergic subjects. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(6):928–932.
32. Niggemann B, Gruber C. Unproven diagnostic procedures in IgE-mediated allergic diseases. *Allergy*. 2004;59:806–808.
33. Goldberg BJ, Kaplan MS. Controversial concepts and techniques in the diagnosis and management of food allergies. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1991;11:863–884.
34. Advertising Standards Authority (ASA). Available at http://www.asasa.org.za/ResultDetail.aspx?Ruling=4907. (Last

accessed June 17, 2013).
35. Coca AF. *Familial Nonreaginic Food Allergy*. 3rd edn Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1953.
36. Levine SA, Reinhardt JH. Biochemical-pathology initiated by free radicals, oxidant chemicals, and therapeutic drugs in the etiology of chemical hypersensitivity disease. *Orthomol Psychiatry*. 1983;12:166.
37. Klein EA, Thompson Jr IM, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *J Am Med Assoc*. 2011;306(14):1549–1556.
38. Ernst E. Is reflexology an effective intervention? A systematic review of randomised controlled trials. *Med J Aust*. 2009;191(5):263–266.
39. Sjursen TT, Lygre GB, Dalen K, et al. Changes in health complaints after removal of amalgam fillings. *J Oral Rehabil*. 2011;38(11):835–848: doi: 10.1111/j.1365-2842.2011.02223.x.
40. Oriel GH, Barber HW. Proteases in urine, excreted in anaphylactic and allergic conditions. *Lancet*. 1930;2:1304.
41. Plesch J. *Urine therapy*. Med Press; 1947: 218:128.
42. Terr AI. Clinical ecology. *Ann Intern Med*. 1989;111:168–177.
43. Sparks PJ, Daniell W, Black DW, et al. Multiple chemical sensitivity syndrome: a clinical perspective. I. Case definition, theories of pathogenesis, and research needs. *J Occup Med*. 1994;36:718.
44. Randolph TG. The specific adaptation syndrome. *J Lab Clin Invest*. 1956;48:934.
45. Rea WJ, Bell IR, Suits CW, et al. Food and chemical susceptibility after environmental chemical overexposure: case histories. *Ann Allergy*. 1978;41:101–109.
46. Bennett JE. Searching for the yeast connection. *N Engl J Med*. 2002;323:1766–1767.
47. Dismukes WE, Wade JS, Lee JY, et al. A randomized, double-blind trial of nystatin therapy for the candidiasis hypersensitivity syndrome. *N Engl J Med*. 1990;323:1717–1722.
48. Labarge XS, McCaffrey RJ. Multiple chemical sensitivity: a review of the theoretical and research literature. *Neuropsychol Rev*. 2000;10:183–211.
49. Winder C. Mechanisms of multiple chemical sensitivity. *Toxicol Lett*. 2002;128:85–97.
50. Das-Munshi J, Rubin GJ, Wessely S. Multiple chemical sensitivities: a systematic review of provocation studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(6):1257–1264.

PARTE 4
Reacciones adversas a aditivos alimentarios

27: Asma y aditivos alimentarios
28: Urticaria, angioedema y anafilaxia provocados por aditivos alimentarios
29: Sulfitos
30: Glutamato monosódico
31: Tartracina, colorantes azoicos y colorantes no azoicos
32: Reacciones adversas a los antioxidantes hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado
33: Reacciones adversas a benzoatos y parabenos
34: Saborizantes y colorantes alimentarios

27

Asma y aditivos alimentarios

Robert K. Bush[1]

Michelle Montalbano[2]

[1] *Division of Allergy, Immunology, Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Department of Medicine, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, WI, USA*

[2] *Advanced Allergy and Asthma, PLLC, Silverdale, WA, USA*

Conceptos clave

- Los aditivos alimentarios son una causa poco frecuente de agravamiento del asma.
- Los sulfitos pueden provocar episodios agudos y a veces graves de broncoconstricción.
- Es poco probable que el glutamato monosódico produzca broncoconstricción.
- No se ha demostrado de forma definitiva que la tartracina produzca obstrucción al flujo de aire.
- Para hacer un diagnóstico definitivo de asma provocada por aditivos alimentarios, es necesario realizar pruebas de provocación correctamente.

Introducción

Los aditivos alimentarios son sustancias que se añaden a los productos alimentarios para una amplia variedad de funciones, como colorantes, saborizantes, nutrientes y efectos antimicrobianos. Debido a que los aditivos son generalmente ingredientes menores de los alimentos, su ingestión suele ser pequeña. Se estima que un 23-67% de los asmáticos perciben que los aditivos alimentarios agravan el asma. Sin embargo, la tasa de prevalencia del empeoramiento del asma provocada por aditivos alimentarios obtenida mediante estudios doble ciegos, controlados con placebo, es inferior al 5%. Puesto que el tratamiento actual para el asma provocada por aditivos alimentarios es la evitación o la eliminación de las sustancias que la producen, es imprescindible un diagnóstico correcto para evitar la restricción dietética innecesaria. En este capítulo se analizan con detalle los sulfitos, el glutamato monosódico (GMS) y la tartracina.

Análisis de los estudios del asma

Existen diversos datos disponibles sobre la participación de los sulfitos, el GMS y la tartracina en el empeoramiento del asma, pero muchos de los estudios están mal diseñados. Los estudios bien diseñados en los sujetos asmáticos requieren que la función pulmonar sea estable al inicio del estudio. Cuando existe una gran variabilidad del flujo espiratorio máximo (FEM) o del volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1) en los sujetos al inicio del estudio, la variabilidad observada durante la provocación puede estar relacionada con la sustancia o puede ser el reflejo de un mal control del asma. Si se interrumpen los fármacos para el asma, debe evaluarse cuidadosamente el momento en relación con la provocación. Por ejemplo, los fármacos antiasmáticos y antialérgicos que pueden inhibir la respuesta deben suspenderse antes de la provocación. Generalmente, los β_2-agonistas se interrumpen el día de la provocación, y el cromoglicato sódico o los antihistamínicos se suspenden 24 h o más antes de la provocación. No es necesario interrumpir los fármacos para el control del asma, como la teofilina y los corticoesteroides inhalados u orales, porque no interfieren con la respuesta.

Si se han administrado fármacos de rescate en las 3 h siguientes a una provocación, la función pulmonar disminuye 6 h después de la provocación, y es más probable que esto se deba a una disminución del efecto del fármaco que a broncoconstricción causada por la sustancia de provocación. La planificación coherente de las pruebas de provocación es importante para evitar la confusión causada por la variabilidad diurna fisiológica del FEM. Para eliminar el sesgo del observador, las pruebas de provocación deben ser doble ciegas y controladas con placebo.

El método de administración de la sustancia de provocación puede influir en los resultados. Por ejemplo, algunos asmáticos responden a las provocaciones con cápsulas orales, mientras que otros solo responden a las provocaciones con soluciones (p. ej., sulfitos). La vía de administración elegida en las pruebas de provocación diagnósticas debe adaptarse a la anamnesis del paciente.

La fiabilidad de la medida de la función pulmonar que se utiliza es otro aspecto clave. La curva flujo-volumen obtenida mediante espirometría es precisa y reproducible, mientras que el FEM es más variable. Deben considerarse los criterios utilizados para definir las provocaciones positivas.

La duración de la evaluación del sujeto después de una provocación también es importante. Para el GMS, los sujetos se evalúan solo durante 2 h o hasta 14 h después de la provocación. Determinar cuándo es más probable que se produzcan las reacciones y si siguen vinculadas a la sustancia de provocación ayudará a calcular cuánto tiempo deben estar los sujetos en observación.

Para los sulfitos, el GMS y la tartracina se han presentado varios datos que

se han evaluado según los criterios descritos antes.

Sulfitos

Los sulfitos se han utilizado en los alimentos durante muchos años. Aunque suelen añadirse a los alimentos, se producen de forma natural en algunos alimentos, como las setas y el queso parmesano.

La adición de sulfitos a los alimentos tiene varias utilidades, como inhibición de la oxidación enzimática y no enzimática, actividad antimicrobiana, blanqueador y acondicionador de masas. Los sulfitos también se utilizan en productos farmacéuticos, como los fármacos para el tratamiento de las enfermedades alérgicas y el asma.

Las formas habituales de los sulfitos que se utilizan como aditivos alimentarios o farmacológicos son el dióxido de azufre (SO_2), las sales de sulfito inorgánicas, el metabisulfito de sodio o potasio ($Na_2S_2O_5$ o $K_2S_2O_5$), el bisulfito de sodio o potasio ($NaHSO_3$ o $KHSO_3$) y el sulfito de sodio o potasio ($Na_2S_2O_3$ o $K_2S_2O_3$). Los sulfitos pueden reaccionar con una variedad de componentes de los alimentos. Las formas disociables del sulfito pueden servir como reservorios de sulfitos «libres». Los sulfitos unidos de forma irreversible se eliminan definitivamente del compartimento de sulfitos que puede existir en los alimentos.

El pH afecta a la forma de sulfito presente en los alimentos. Por ejemplo, un pH bajo favorece el H_2SO_3, un pH intermedio favorece el HSO_3 y un pH alto favorece el SO_3. En solución, especialmente a pH ácido (saliva, jugo gástrico) y en presencia de calor (estómago), los sulfitos se transforman fácilmente en bisulfito y ácido sulfuroso. Estas sustancias pueden entonces volatilizarse hasta SO_2, que se ha relacionado con la causa de la broncoconstricción.

La prevalencia estimada de la hipersensibilidad a los sulfitos en los asmáticos adultos es del 3-10% [1], y es mayor en los que tienen asma persistente de moderada a grave. Primero se sometió a 203 pacientes a una provocación alimentaria oral simple ciega con cápsulas que contenían sulfitos [2]. Si las provocaciones ciegas simples eran positivas (una disminución del 20% o más del FEV_1 con respecto al valor inicial), se realizaba una provocación doble ciega. En la provocación simple ciega, 16 de 83 pacientes con asma persistente de moderada a grave tuvieron una respuesta positiva, mientras que solo cinco de 120 asmáticos menos graves tuvieron una respuesta positiva. Cuando estos resultados se confirmaron con provocaciones doble ciegas, tres de los siete asmáticos más graves y uno de los cinco asmáticos menos graves tuvieron una respuesta positiva. La prevalencia estimada de la hipersensibilidad a los sulfitos en los asmáticos no dependientes de esteroides basada en los resultados de la provocación doble ciega fue del 0,8%. En los asmáticos más graves, la prevalencia fue mayor (8,4%). La prevalencia estimada de la hipersensibilidad a los sulfitos en la población asmática en su conjunto es inferior al 3,9%, y las personas con asma

persistente de moderada a grave tienen un riesgo mayor [2].

El grupo más grande de asmáticos hipersensibles a los sulfitos son los individuos que responden a la ingestión de soluciones ácidas de sulfitos. Entre estos pacientes, algunos reaccionan a la provocación con una solución ácida de sulfitos y otros no, un fenómeno que tal vez pueda explicarse por la inhalación variable de SO_2. Se ha demostrado que la inhalación de una cantidad tan pequeña como 1 ppm de SO_2 causa broncoconstricción en los asmáticos. En dosis de 1-50 ppm, el 99% del SO_2 inhalado se absorbe por las vías respiratorias altas. El broncoespasmo resultante puede iniciarse por la estimulación de las terminaciones nerviosas aferentes superficiales de la laringe o el árbol traqueobronquial y después estar mediado por las vías parasimpáticas en los bronquios. Todavía no se ha aclarado completamente el mecanismo por el que los sulfitos producen síntomas de asma [1]. Se han propuesto varias hipótesis para explicar la broncoconstricción causada por el SO_2: un mecanismo colinérgico reflejo, un mecanismo mediado por IgE o deficiencia de sulfito oxidasa. El mecanismo reflejo colinérgico supone que el SO_2 inhalado, como puede ocurrir cuando se traga una bebida ácida con sulfitos, actúa sobre los receptores irritativos en el pulmón. Esta hipótesis se apoya en el hecho de que en los individuos hipersensibles a los sulfitos la respuesta puede bloquearse administrando fármacos anticolinérgicos, como atropina inhalada o doxepina, un antihistamínico con propiedades anticolinérgicas.

Otro mecanismo propuesto es un mecanismo mediado por IgE. Todavía no se ha comprobado, pero se apoya en la presencia de pruebas intraepidérmicas positivas a los sulfitos y en la anafilaxia en ciertos individuos. La deficiencia de sulfito oxidasa también se ha propuesto como una explicación [1]. La sulfito oxidasa metaboliza el sulfito (SO_3) en sulfato inactivo (SO_4), y se ha observado una disminución de la actividad de esta enzima en los fibroblastos de la piel de los asmáticos hipersensibles a los sulfitos en comparación con los controles, pero la sulfito oxidasa congénita no se asocia al asma.

Aunque el asma provocada por los sulfitos generalmente se produce por la ingestión de alimentos, bebidas o fármacos con sulfitos, la inhalación de SO_2 también puede ser un factor desencadenante. Varios factores determinan la probabilidad de una reacción adversa: la naturaleza del alimento, la concentración y la forma de los sulfitos residuales en el alimento y la sensibilidad del paciente. Los asmáticos hipersensibles a los sulfitos son más propensos a responder a los sulfitos «libres». Sin embargo, aún no se ha determinado el grado de sensibilidad de estos pacientes a las diversas formas de los sulfitos de los alimentos.

Las concentraciones de sustancias sulfitadas en los alimentos generalmente se expresan como equivalentes de SO_2 en partes por millón (ppm). Una parte por millón equivale a un microgramo por gramo. Las sales de sulfito pueden liberar SO_2 en algunas condiciones de experimentación. En EE. UU., el consumo *per capita* diario total de sulfitos en los alimentos es de

aproximadamente 6 mg de SO_2. El umbral de respuesta en las provocaciones con sulfitos en los asmáticos hipersensibles generalmente está entre 12 y 30 mg de equivalentes de SO_2 (20-50 mg de metabisulfito de potasio). Las concentraciones de sulfitos en los alimentos varían (v. capítulo 29). Las concentraciones más altas (hasta 1.000 ppm) se encuentran en las frutas desecadas y los zumos de limón, lima y uva, y el caldo de chucrut. El procesamiento y la preparación de los alimentos pueden reducir las concentraciones de sulfitos. Por lo tanto, las cantidades de sulfito que se utilizan inicialmente para el tratamiento de los alimentos no reflejan necesariamente las concentraciones de residuos después de su procesamiento, almacenamiento y preparación. El procesamiento de los alimentos también se diferencia en varios países, por lo que hay que tener cuidado cuando se interpretan informes de otros países que relacionan los sulfitos con la aparición de síntomas del asma.

Aunque el mecanismo exacto aún no se ha aclarado, la broncoconstricción causada por la exposición a los sulfitos en los asmáticos hipersensibles puede ser grave y potencialmente mortal. Por lo tanto, el diagnóstico preciso es imprescindible. Pero, debido a que la anamnesis no siempre se relaciona con una provocación positiva, por sí sola no es suficiente para el diagnóstico del asma provocada por los sulfitos. Las pruebas intraepidérmicas y las pruebas serológicas tampoco son fiables para el diagnóstico del asma provocada por los sulfitos. La herramienta de diagnóstico con el grado de precisión más alto es una provocación alimentaria oral, doble ciega, controlada con placebo, pero no existe un método estandarizado para la provocación con sulfitos (v. tablas 29.1 y 29.2 para obtener información sobre los protocolos indicados para las pruebas de provocación con sulfitos). Las provocaciones pueden realizarse con cápsulas, soluciones neutras o soluciones ácidas de metabisulfito. Puede ser preferible la provocación con cápsulas, ya que la mayoría de las exposiciones son a los sulfitos en forma ligada en los alimentos en lugar de a los sulfitos en forma libre, como en la lechuga. Se han observado umbrales variables para las respuestas broncoespásticas, de 5 a 200 mg de metabisulfito encapsulado. La provocación con sulfitos en solución es óptima para los pacientes que han reaccionado a bebidas, como los vinos con sulfitos. En los pacientes con antecedentes de respuestas a determinados alimentos, se han utilizado las provocaciones alimentarias para el diagnóstico. Por lo tanto, las pruebas de provocación pueden adaptarse a los antecedentes de reacciones del paciente.

Las pruebas de provocación deben realizarse con mucho cuidado, y hay que disponer de los equipos necesarios para tratar las reacciones broncoespásticas o anafilácticas graves. Debido a que ciertos fármacos pueden inhibir la respuesta a los sulfitos, antes de las pruebas deben suspenderse los antiasmáticos, los fármacos antialérgicos, como los β_2-agonistas y el cromoglicato, y los antihistamínicos. Generalmente, los β_2-agonistas se interrumpen el día de la provocación, y el cromoglicato y los antihistamínicos al menos 24 h antes de la prueba. No es necesario suspender

la teofilina y los corticoesteroides (inhalados y orales), porque estos fármacos no interfieren con las reacciones provocadas por los sulfitos.

Generalmente, si una prueba de provocación simple ciega es positiva, los resultados deben confirmarse con una provocación doble ciega. Debe hacerse la provocación administrando al azar la sustancia activa o un placebo, posiblemente con un tercer día de provocación, para evitar un efecto del orden de la provocación. Este efecto se ha observado en los pacientes que reciben el placebo el primer día y no reaccionan, pero que reaccionan en los días posteriores, independientemente de si reciben el placebo o la sustancia de provocación activa.

Si se ha obtenido el diagnóstico de asma provocada por los sulfitos con un estudio de provocación realizado correctamente y se ha establecido la dosis umbral de sulfitos que provoca el asma, el tratamiento es la evitación estricta de los alimentos y los fármacos tratados con sulfitos, especialmente los que contienen más de 100 ppm de equivalentes de SO_2. En EE. UU., las regulaciones federales requieren que se etiqueten los alimentos y las bebidas alcohólicas que contienen más de 10 ppm de SO_2 total. Todavía existen alimentos sulfatados sin etiquetar en los restaurantes, aunque se ha prohibido el uso de sulfitos en los alimentos frescos, como frutas y verduras en las barras de ensaladas. Se permiten concentraciones residuales de sulfitos en las gambas, que se utilizan para prevenir la oxidación enzimática (formación de puntos negros). Las uvas de mesa importadas se tratan con sulfitos para inhibir el crecimiento de moho, pero deben retenerse en el puerto de entrada hasta que no se detecten residuos de sulfitos. Las patatas pueden contener sulfitos, por lo que los pacientes con asma hipersensibles a los sulfitos deben evitar todas las patatas en los restaurantes, excepto las que se han asado con la piel intacta. Los asmáticos con hipersensibilidad a los sulfitos deben evitar los fármacos que contienen sulfitos, como algunas soluciones broncodilatadoras, la lidocaína subcutánea y los corticoides intravenosos. Las empresas farmacéuticas han eliminado el uso de sulfitos en muchos productos utilizados para el tratamiento de los asmáticos, aunque la adrenalina contiene sulfitos como antioxidantes, porque no hay una sustancia alternativa. Los efectos positivos de la adrenalina invalidan cualquier efecto negativo de los sulfitos. Por lo tanto, la adrenalina *nunca* debe evitarse en los asmáticos con hipersensibilidad a los sulfitos cuando esté indicada.

La evitación completa de los sulfitos es difícil, y las reacciones pueden ser graves. El tratamiento de las reacciones consiste en la administración de fármacos β_2-agonistas o atropina nebulizada, y adrenalina administrada por el propio paciente en los episodios graves de asma provocada por los sulfitos.

Glutamato monosódico

El GMS también se ha relacionado con el empeoramiento del asma en algunos asmáticos, como los sulfitos. Sin embargo, a diferencia de los sulfitos, hay pocos datos que confirmen que el GMS cause broncoespasmo [3].

El GMS es una sal de sodio del aminoácido no esencial ácido l-glutámico. Se produce de forma natural en una amplia variedad de alimentos. Existe en forma libre y unido a proteínas, y se utiliza como un potenciador del sabor en los alimentos procesados. En EE. UU., el consumo diario promedio de GMS es de 0,2-0,5 g, pero, si se consume una comida muy condimentada en un restaurante, podrían llegar a ingerirse 4-6 g.

Como el GMS se percibe como una sustancia química de los alimentos que es probable que cause broncoconstricción, suele evitarse. Sin embargo, no se ha establecido sólidamente la función del GMS en el empeoramiento del asma. Las concentraciones de GMS que provocan eventos adversos son mucho más altas que las que se consumen en la dieta habitual (2,5-3 g frente a la exposición diaria de 0,2-0,5) y se producen en ausencia de alimentos.

Se evaluó a 32 pacientes asmáticos con antecedentes de reacciones asmáticas provocadas por el GMS mediante provocación simple ciega, controlada con placebo, con GMS. Se hizo el seguimiento del flujo espiratorio máximo (FEM) a intervalos de 1 h durante 14 h después de la exposición oral. En 13 se produjo un descenso significativo del FEM. Los pacientes recibieron un placebo el día 1 del estudio y después se realizó la provocación con GMS los días 2 y 3, por lo que estuvieron más tiempo sin recibir los fármacos de control diarios, que se suspendieron justo antes de empezar el estudio. A algunos pacientes se les permitió tener los fármacos de rescate en las 3 h siguientes a la provocación inicial, por lo que era más probable que la disminución del FEM a las 6 h o más después de la exposición se debiera a los efectos de disminución del β_2-agonista que a los efectos broncoconstrictores del GMS. Los resultados de este estudio no se reprodujeron, solo se repitió una provocación no ciega en un paciente [4].

Tras la provocación alimentaria oral con 1,5 g de GMS en 12 pacientes asmáticos, no se observaron cambios del FEV_1 que fueran estadísticamente diferentes del placebo. El número de pacientes evaluados fue pequeño, y los sujetos solo se evaluaron durante 4 h después de la provocación, en lugar de 12 h o más como en otros estudios. Este estudio indica que es poco probable que el GMS produzca broncoconstricción en las cantidades habituales que se encuentran en los alimentos [5].

En otro estudio se evaluaron 12 pacientes asmáticos que tenían antecedentes de empeoramiento del asma tras la ingestión de GMS. Fue un estudio doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la presencia de hiperreactividad bronquial provocada por el glutamato monosódico. Se realizó una provocación con metacolina antes y después de la provocación alimentaria oral con GMS. Los resultados de este estudio fueron completamente negativos. En este estudio participó un número pequeño de sujetos, y los pacientes solo se controlaron directamente durante 4 h después de la provocación. Sin embargo, no se demostró el asma provocada por el GMS en este grupo de pacientes asmáticos adultos con antecedentes de síntomas de asma desencadenados por el GMS [6].

Se realizó un estudio simple ciego, controlado con placebo, en el que se

evaluó a 100 pacientes asmáticos, 30 de los cuales habían notificado que antes habían sufrido empeoramientos del asma tras la exposición al GMS. Se administraron 2,5 g de GMS y se midió el FEV_1 a intervalos de 1 h durante 12 h. No se produjo ninguna disminución significativa del FEV_1, y ningún paciente desarrolló síntomas de asma [7].

En contraste con la percepción general de que existe el asma provocada por el GMS, en estudios bien diseñados con provocaciones alimentarias orales con GMS no se han demostrado claramente cambios del FEV_1 o síntomas de asma. Actualmente, existen evidencias limitadas de que los pacientes con asma tienen más riesgo de efectos adversos del GMS que la población general. Además, es posible que la evitación del GMS en pacientes con asma crónica no sea beneficiosa, pero se necesitan más estudios, especialmente en los niños [8].

Cuando los pacientes quieren saber si se está produciendo una reacción debido al GMS, puede realizarse una provocación alimentaria oral (tabla 27.1). Los fármacos de mantenimiento para el asma no deben suspenderse. Primero debe hacerse una provocación alimentaria oral, simple ciega, controlada con placebo. El FEV_1 debe vigilarse a intervalos de 1 h después de administrar cinco dosis del placebo. Si el FEV_1 cambia en más de un 10%, la provocación con el placebo ha fracasado. Si el FEV_1 es estable (cambio de menos del 10%), debe realizarse una segunda provocación con el placebo y el FEV_1 debe vigilarse a intervalos de 1 h durante hasta 12 h.

Tabla 27.1

Protocolo para la provocación alimentaria oral con glutamato monosódico (GMS).

Provocación simple ciega

No suspenda los fármacos de mantenimiento para el asma

Realice una provocación simple ciega inicial con placebo

- Administre cinco cápsulas de placebo de 500 mg de sacarosa cada una
- Vigile el FEV_1 cada hora
- La provocación con placebo ha fracasado si se produce un cambio del FEV_1 del 10%
- Si el FEV_1 permanece estable, realice una segunda provocación con placebo y vigile el FEV_1 cada hora
- Duración total del día de placebo: 12 h

Si los pacientes pasan el día de la provocación con placebo, realice una provocación simple ciega con GMS

- Administre cinco cápsulas de GMS con una dosis total de 2,5 g
- Vigile el FEV_1 cada hora durante un total de 12 h

- Seis horas después de administrar el GMS, administre cinco cápsulas de placebo para mantener una secuencia similar a la del día de provocación con placebo
- La respuesta positiva consiste en una disminución del FEV_1 del 20% (realice una provocación doble ciega para confirmarlo)

Provocación doble ciega

- No suspenda los fármacos de mantenimiento para el asma
- Repita la provocación de 12 h con placebo después de 1 día
- Solicite repetir la provocación con GMS otro día como se muestra anteriormente
- Los días de la provocación (placebo o activo) deben seguir un orden aleatorio

Si los pacientes «pasan» el día de la provocación con el placebo con una variabilidad del FEV_1 inferior al 10%, debe realizarse una provocación simple ciega con GMS. El GMS se administra en cinco cápsulas de 500 mg, hasta un total de 2,5 g. El FEV_1 se vigila a intervalos de 1 h durante 12 h. Se administran cinco cápsulas del placebo en el punto de las 6 h para mantener una secuencia similar a la del día de la provocación con el placebo. Una respuesta positiva se define como una disminución del FEV_1 de más del 20%. Si los pacientes tienen una respuesta positiva a una provocación simple ciega, debe realizarse una provocación doble ciega.

Tartracina

Se añaden colorantes sintéticos a los alimentos con frecuencia. Un ejemplo de ello es el colorante azoico tartracina, también conocido como FD&C amarillo n.° 5. Como ocurre con el GMS, muchos de los estudios realizados tienen defectos de diseño. En ningún estudio bien diseñado se ha confirmado que la tartracina provoque empeoramiento del asma, por ejemplo, por la falta de estabilidad del asma antes de empezar el estudio, la no suspensión de los fármacos para el asma o la falta de controles adecuados [9]. Por lo general, no es necesaria la evitación habitual de la tartracina en los pacientes con asma [10].

En 194 pacientes hipersensibles al ácido acetilsalicílico que se evaluaron por si tenían hipersensibilidad a la tartracina mediante provocación alimentaria oral, no se demostró la hipersensibilidad cruzada entre el ácido acetilsalicílico y la tartracina. Los autores han llegado a la conclusión de que los informes sobre el broncoespasmo provocado por la tartracina representan asma espontánea coincidente asociada a la ingestión de tartracina, en lugar de broncoespasmo causado por la tartracina. Ninguno de los sujetos tuvo

reacciones positivas cuando se realizaron las provocaciones doble ciegas, controladas con placebo [11].

Aunque de alcance limitado, en un estudio reciente de 26 adultos atópicos (entre los que se encontraban varios pacientes con asma) que se sometieron a provocaciones doble ciegas, controladas con placebo, ninguno reaccionó a 35 mg de tartracina [12].

Si un paciente quiere saber si puede reaccionar frente a la tartracina, puede realizarse una provocación alimentaria oral (tabla 27.2). En la provocación inicial debe vigilarse el FEV_1 cada hora durante toda la prueba. Primero debe administrarse el placebo. Si el FEV_1 se mantiene estable después de 3 h, pueden administrarse 25 mg de tartracina. Si después de otras 3 h el FEV_1 sigue estable, pueden administrarse 50 mg de tartracina. Una prueba «condicionalmente positiva» consiste en una disminución del FEV_1 del 25% o más después de la dosis de 25 o 50 mg de tartracina.

Tabla 27.2

Protocolo para la provocación alimentaria oral con tartracina.

Provocación inicial

- En primer lugar administre placebo
- Vigile el FEV_1 cada hora
- Si el FEV_1 es estable después de 3 h, administre 25 mg de tartracina
- Si el FEV_1 es estable después de 3 h, administre 50 mg de tartracina
- Una prueba es «condicionalmente positiva» cuando el FEV_1 disminuye un 25% o más después de la dosis de tartracina de 25 o 50 mg

Provocación doble ciega

- Comience con 1 día completo de provocación con placebo utilizando tres dosis de placebo administradas a intervalos de 3 h
- Vigile el FEV_1 cada hora
- El día siguiente, siga el protocolo para la provocación inicial utilizando la dosis de provocación sospechosa de tartracina y dos placebos

Cuando la provocación inicial es positiva, debe realizarse una provocación doble ciega utilizando la dosis de provocación sospechosa de tartracina y dos placebos. Esta provocación doble ciega debe estar precedida de 1 día

completo de provocación usando tres dosis de placebo administradas a intervalos de 3 h. El FEV_1 debe vigilarse cada hora durante toda la provocación con el placebo y con la sustancia activa.

Conclusiones

A pesar de que existe una multitud de aditivos alimentarios, solo unos pocos suelen estar relacionados con el asma: los sulfitos, el glutamato monosódico y la tartracina. De estos tres, solo se ha demostrado que los sulfitos provoquen broncoconstricción en algunos asmáticos, que deben evitar la exposición a los sulfitos. Por el contrario, debido a la falta de evidencias obtenidas en estudios bien diseñados que vinculen el GMS y la tartracina al empeoramiento del asma, los pacientes asmáticos no necesitan evitar la exposición al GMS o a la tartracina si una provocación alimentaria oral, doble ciega, controlada con placebo, es negativa.

Bibliografía

1. Vally H, Misso NL, Mad V. Clinical effects of sulphite additives. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:1643–1651.
2. Bush RK, Taylor SL, Holden K, et al. Prevalence of sensitivity to sulfiting agents in asthmatic patients. *Am J Med*. 1986;81:816–820.
3. Williams AN, Woessner KM. Monosodium glutamate "allergy": menace or myth? *Clin Exp Allergy*. 2009;39:640–646.
4. Allen DH, Delohery J, Baker G. Monosodium L-glutamate-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80:530–537.
5. Schwartzstein RM, Kelleher M, Weinberger SE, et al. Airway effects of monosodium glutamate in subjects with chronic stable asthma. *J Asthma*. 1987;24:167–172.
6. Woods RK, Weiner JM, Thein F, et al. The effects of monosodium glutamate in adults with asthma who perceive themselves to be monosodium glutamate-intolerant. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:762–771.
7. Woessner KM, Simor RA, Stevenson DD. Monosodium glutamate sensitivity in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:305–310.
8. Zhou Y, Yang M, Dong BR. Monosodium glutamate avoidance for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(6): CD004357. doi:10.1002/14651858.CD004357.pub4.
9. Gillman A, Douglass JA. What do asthmatics have to fear from food and additive allergy? *Clin Exp Allergy*. 2010;40:1295–1302.
10. Ardern KD, Ram FS. Tartrazine exclusion for allergic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4): CD000460. doi:10.1002/14651858.CD000460.
11. Stevenson DD, Simon RA, Lumry WR, Mathison DA. Adverse reactions to tartrazine. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78:182–191.
12. Pestana S, Moreira M, Olej B. Safety of ingestion of yellow tartrazine by double-blind, placebo-controlled challenge in 26 atopic adults. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010;38:142–146.

28

Urticaria, angioedema y anafilaxia provocados por aditivos alimentarios

John V. Bosso[1,2]

David M. Robertson[3,4]

[1] *Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA*
[2] *Allergy and Immunology, Nyack Hospital, Nyack, NY, USA*
[3] *Hampden County Physician Associates, Springfield, MA, USA*
[4] *Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA*

Conceptos clave

- Solo una pequeña parte de las miles de sustancias que se añaden a nuestros alimentos se han asociado a respuestas de hipersensibilidad cutáneas y/o anafilácticas.
- En la primera bibliografía (antes de 1990) se sobrestimó la prevalencia de este tipo de reacciones, debido al diseño experimental anticuado.
- Los aditivos que provocan urticaria, angioedema y anafilaxia son relativamente infrecuentes.
- Las respuestas de hipersensibilidad a los aditivos «naturales» parecen estar principalmente mediadas por IgE, mientras que el mecanismo de la mayoría de las reacciones a los aditivos sintéticos no está claro.
- La urticaria idiopática crónica/angioedema no suele asociarse a hipersensibilidad a aditivos alimentarios.
- En este texto se revisan las recomendaciones para los

protocolos de provocación con aditivos alimentarios en los pacientes con urticaria, angioedema y/o anafilaxia.

Entre 2.000 y 20.000 sustancias se añaden a los alimentos que consumimos [1]. Estas sustancias son conservantes, estabilizantes, acondicionadores, espesantes, colorantes, saborizantes, edulcorantes y antioxidantes [2]. A pesar de la multitud de aditivos conocidos, solo un pequeño número se ha asociado a reacciones de hipersensibilidad. La urticaria, el angioedema y la anafilaxia causados por aditivos alimentarios deben sospecharse cuando se producen reacciones adversas después del consumo de alimentos o bebidas de forma intermitente, lo que indica que la reacción se produce solo cuando está presente un aditivo.

Varios investigadores han indicado que la urticaria, el angioedema y la anafilaxia relacionados con la ingestión de aditivos alimentarios son relativamente frecuentes. Este aparente malentendido se basa en varios estudios mal controlados, la mayoría realizados antes de 1990. Las evidencias más recientes contradicen esta idea, lo que indica que la incidencia de estas reacciones es relativamente baja.

En la tabla 28.1 se ofrece una lista de los aditivos alimentarios y farmacológicos que se han asociado a reacciones adversas, el mecanismo de reacción que se sospecha y si se han descrito pruebas de hipersensibilidad. En este capítulo se analizan con detalle estos aditivos en relación con la urticaria aguda y crónica y el angioedema, así como con la anafilaxia o las reacciones anafilactoides. También se revisan el diseño de los estudios, los protocolos de provocación y la evidencia de las dietas de eliminación. La relación entre los aditivos alimentarios y el asma se trata en otro capítulo.

Tabla 28.1

Aditivos asociados a reacciones adversas, tipos de reacciones observadas y si se ha descrito la prueba cutánea.

	Urticaria aguda	Urticaria crónica	Anafilaxia	Pruebas cutáneas
Aditivos sintéticos				
Colorantes FD&C	√	√		√
Colorantes azoicos				
Tartracina (FD&C amarillo n.° 5)	√	√		√
Amarillo ocaso (FD&C amarillo n.° 6)				
Ponceau (FD&C rojo n.° 4)				
Amaranto (FD&C rojo n.° 2)				
Colorantes no azoicos				
Azul brillante (FD&C azul n.° 1)				
Eritrosina (FD&C rojo n.° 3)				
Indigotina (FD&C azul n.° 2)				
Sulfitos	√		√	√
Dióxido de azufre				
Sulfito de sodio				
Bisulfito de sodio/potasio	√			√
Metabisulfito de sodio/potasio	√		√	√
Parabenos	√	Posible		√
Ácido *p*-hidroxibenzoico				
Metil-, etil-, butil- y propilparabeno	√			√
Benzoato de sodio	√	Posible		√
Glutamato monosódico (GMS)	√			
Aspartamo	√			
Hidroxianisol butilado (BHA)		√		
Hidroxitolueno butilado (BHT)		√		
Nitratos/nitritos	√	√		
Aditivos naturales (origen vegetal y animal)				
Achiote	√		√	√
Carmín	√		√	√
Azafrán	√		√	√
Manitol	√		√	√

Mecanismos de la urticaria, el angioedema y la anafilaxia provocados por aditivos

Los mecanismos subyacentes de la mayoría de los casos de urticaria, angioedema y anafilaxia provocados por aditivos todavía no están claros. Es probable que múltiples mecanismos sean responsables de estas reacciones adversas, dada la heterogeneidad de las estructuras químicas que se encuentran en estos aditivos (fig. 28.1) y la variabilidad del intervalo de tiempo de las reacciones observadas. Los mecanismos posibles son la hipersensibilidad clásica mediada por IgE (tipo I), la hipersensibilidad retardada mediada por células, la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), la estimulación neural directa y el bloqueo de las rutas de la coagulación.

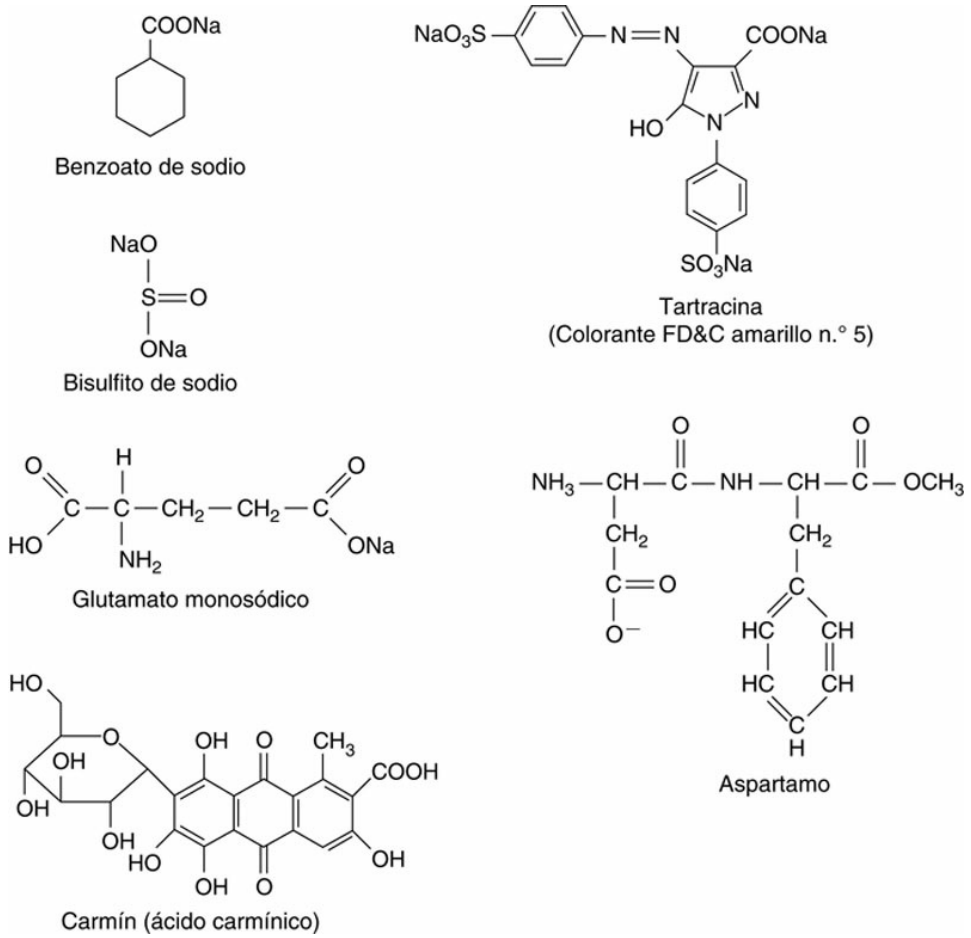


FIGURA 28.1 Estructura química de los aditivos alimentarios frecuentes.

Hipersensibilidad inmediata (mediada por IgE)

Los colorantes alimentarios de origen natural, como el achiote y el carmín,

contienen proteínas en el rango de 10-100 kDa, lo que indica que estos colorantes pueden provocar respuestas mediadas por IgE en algunos individuos atópicos. Los investigadores han demostrado que las pruebas intraepidérmicas (PIE), la prueba de Prausnitz-Küstner (PK), el estudio de liberación de histamina de los basófilos, la prueba de radioalergoadsorción (RAST) de IgE y la prueba de inmunotransferencia pueden ser positivos al carmín [3]. Es probable que esto se deba a proteínas retenidas derivadas de los insectos. También se ha descrito la PIE positiva al achiote [4]. Estos estudios se analizan con más detalle más adelante, en la sección sobre aditivos individuales.

Solo unos pocos informes han indicado reacciones mediadas por IgE a los aditivos sintéticos, en particular a los sulfitos [5,6] y los parabenos [7-9]. Debido a su pequeño tamaño molecular, la mayoría de los aditivos sintéticos tendrían que actuar como haptenos para crear una respuesta mediada por IgE. La mayoría de los casos de urticaria provocada por aditivos no son inmediatos, y muchos se producen hasta 24 h después de la provocación, lo que indica un mecanismo no mediado por IgE.

Hipersensibilidad retardada (tipo IV)

Otro mecanismo propuesto se centra en la hipersensibilidad retardada. Los estudios realizados en este campo han sido escasos y, con frecuencia, con diseños anticuados. Warrington et al. [10] midieron la liberación de un factor de inhibición de la migración de los leucocitos (LIF) derivado de los linfocitos T en respuesta a la incubación con tartracina, benzoato de sodio y ácido acetilsalicílico *in vitro* usando células mononucleares de la sangre periférica de pacientes con urticaria crónica, con o sin hipersensibilidad asociada a un aditivo o al ácido acetilsalicílico. Se produjo una cantidad significativa de LIF en respuesta a la tartracina y el benzoato de sodio en los individuos con urticaria crónica provocada por aditivos. La hipersensibilidad a la tartracina, el benzoato de sodio y el ácido acetilsalicílico se determinó por la respuesta a la dieta de eliminación sola o por la hipersensibilidad demostrada mediante provocación. En este estudio, el potencial de reacciones falsas positivas basadas solo en la respuesta a la dieta fue un problema. Básicamente, no se dio información detallada de los métodos de provocación.

Valverde et al. [11] estudiaron la estimulación de linfocitos *in vitro* en 258 pacientes con urticaria crónica, angioedema o ambos, usando una serie de extractos y aditivos alimentarios, como la tartracina, el ácido benzoico y el ácido acetilsalicílico. Descubrieron que la estimulación con los aditivos fue positiva (mediante la prueba de la transformación de linfocitos) en el 18% de los sujetos. Después de prescribir a los pacientes una dieta que excluía los aditivos responsables, en el 62% se produjo la remisión total de los síntomas y en el 22% una remisión parcial. Los investigadores llegaron a la conclusión de que esta respuesta a la dieta daba crédito a la prueba de transformación de los linfocitos como una prueba de diagnóstico *in vitro* para la urticaria crónica y

el angioedema relacionados con los aditivos alimentarios. Sin embargo, en este estudio no se realizaron pruebas de provocación. A partir de los estudios descritos antes no parece posible sacar conclusiones definitivas sobre la presencia o ausencia de un mecanismo de hipersensibilidad retardada en la urticaria provocada por aditivos. Parece razonable deducir que una reacción que aparece entre 30 min y 6 h después de la exposición a la sustancia en cuestión (la mayoría de las reacciones comenzaron dentro de las primeras 6 h) no es típica de un mecanismo de tipo IV.

Ciclooxigenasa, ácido acetilsalicílico y tartracina

Se ha indicado que la inhibición de la COX y la ruta del ácido araquidónico podría ser el mecanismo de la mayoría de los casos de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico. Se han hecho muchas afirmaciones sobre la reactividad cruzada entre el ácido acetilsalicílico y la tartracina, y la estimación de su incidencia en los primeros estudios varía del 21 al 100% [12-16]. En un estudio doble ciego, controlado con placebo (DCCP), con criterios de reacción objetivos y en el que se suspendieron los antihistamínicos 72 h antes de la provocación, solo uno (4,2%) de los 24 pacientes experimentó urticaria después de la provocación con 50 mg de tartracina [17]. Sin embargo, este paciente no reaccionó tras la provocación con 975 mg de ácido acetilsalicílico, lo que no apoya el concepto de reactividad cruzada. En una provocación cruzada DCCP anterior con 0,22 μg de tartracina, se observó hipersensibilidad en tres (8%) de 38 pacientes con urticaria crónica y dos (20%) de 10 pacientes con intolerancia al ácido acetilsalicílico [15]. Esta dosis de tartracina es similar a la que se utiliza para dar color a los comprimidos de los fármacos, pero sigue siendo mucho menor que la que se encuentra normalmente en la dieta. Sin embargo, en el informe no se mencionó si los antihistamínicos se suspendieron durante las pruebas de provocación. No se han encontrado evidencias convincentes que demuestren que la tartracina inhibe la enzima COX en la cascada del ácido araquidónico.

Hipersensibilidad mediada neurológicamente

Existen muchas evidencias de que el glutamato monosódico (GMS) tiene efectos neuroexcitadores y neurotóxicos en los animales [18] y en los seres humanos [19], y se ha descrito la urticaria mediada neurológicamente [20]. Varios factores, como el calor, el ejercicio y el estrés, también pueden provocar urticaria colinérgica. Este mecanismo representa solo una base teórica para la urticaria provocada por el GMS, posiblemente a través de la liberación de neuropéptidos cutáneos, y no se ha establecido en estudios controlados.

Anticoagulación

En 1986, Zimmerman y Czarnetzki [21] trataron de refutar las afirmaciones de los primeros investigadores sobre que los cambios del tiempo de coagulación desempeñan una función importante en el diagnóstico de las reacciones anafilácticas al ácido acetilsalicílico, otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los aditivos alimentarios. Midieron el tiempo de coagulación, el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial en 10 pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas a estos fármacos y a varios aditivos alimentarios. Las pruebas de provocación no fueron ciegas ni controladas con placebo. Sin embargo, los investigadores no encontraron ninguna correlación entre las reacciones de los pacientes y los parámetros de la coagulación mencionados antes.

Diseño del estudio para las pruebas de provocación con aditivos alimentarios en pacientes con urticaria/angioedema

Cabe señalar que, en gran parte de la bibliografía existente sobre la función de los aditivos alimentarios en la urticaria, el angioedema y la anafilaxia, existe una amplia variabilidad en el diseño de los estudios, lo que suele dificultar la interpretación y la comparación entre los estudios. Los factores que conducen a esta variabilidad son la selección de los pacientes, la actividad de la urticaria cuando empezó el estudio, el uso de fármacos concomitantes (especialmente antihistamínicos), los criterios de la reacción, el uso de controles con placebo y que los estudios sean ciegos o no.

Selección de los pacientes

En los estudios que evalúan los aditivos alimentarios que contribuyen a la urticaria o el angioedema han participado tres tipos de sujetos: 1) todos los pacientes disponibles con urticaria crónica; 2) los pacientes con antecedentes que indican urticaria provocada por aditivos alimentarios, o 3) los pacientes que han respondido a una dieta sin los aditivos que suelen estar relacionados. El porcentaje de personas con reacciones positivas varía dependiendo del grupo estudiado. Esta variabilidad confunde la comparación de los resultados de diferentes estudios.

Actividad de la urticaria en el momento del estudio

El grado relativo de la actividad o la inactividad de la urticaria o el angioedema en el momento de la provocación parece afectar a la capacidad para obtener respuestas cutáneas a los aditivos alimentarios. Las provocaciones realizadas en pacientes con urticaria activa tienen más probabilidades de dar resultados falsos positivos. Por otro lado, las provocaciones realizadas en pacientes con urticaria en remisión son más propensas a producir resultados falsos negativos. En un estudio realizado por Mathison et al., solo uno de 15 pacientes cuya urticaria estaba en remisión experimentó una reacción al ácido acetilsalicílico, mientras que siete de 10 pacientes con urticaria activa reaccionaron al ácido acetilsalicílico [22]. Estas pruebas de provocación se realizaron utilizando criterios de reacción objetivos, y las reacciones observadas se compararon con las observaciones de referencia.

Fármacos

Varios estudios no hacen referencia a si los fármacos (especialmente los antihistamínicos) se suspendieron o se siguieron administrando durante la provocación. Hay que tener en cuenta las siguientes advertencias cuando se interpretan estos estudios de provocación: 1) la suspensión de los antihistamínicos inmediatamente antes de la provocación o durante las 24 h siguientes a esta suele aumentar los resultados falsos positivos; 2) continuar con los antihistamínicos durante las pruebas de provocación puede bloquear las respuestas cutáneas provocadas por los aditivos, más leves y, por lo tanto, producir más resultados falsos negativos, y 3) los sujetos se vuelven cada vez más propensos a experimentar urticaria anticipada a medida que aumenta el intervalo desde la última dosis del antihistamínico hasta la «provocación positiva». Estos resultados son aún más confusos cuando las provocaciones controladas con placebo preceden a las provocaciones con los aditivos.

Criterios de la reacción

Con frecuencia, el diseño experimental no incorporaba un período claro de observación de los valores de referencia para su posterior comparación con los datos de la reacción. En la mayoría de los estudios de provocación realizados se han utilizado medios poco definidos y bastante subjetivos para definir las respuestas de urticaria. Los criterios de reacción podrían consistir simplemente en «signos claros de urticaria que se desarrollan en 24 h». Como se ha mencionado anteriormente, en los estudios de Stevenson et al. [17] y Mathison et al. [22], en cambio, se utilizó un sistema objetivo para clasificar las respuestas de urticaria.

Controles con placebo

Sin controles con placebo es difícil interpretar una respuesta de urticaria positiva a una provocación. Sin embargo, en varios estudios de provocación con aditivos no se utilizan controles con placebo. Incluso en muchos estudios controlados con placebo, el placebo siempre es la primera provocación, seguido del ácido acetilsalicílico y, finalmente, de un aditivo. Por lo tanto, sería menos probable que un brote espontáneo de urticaria coincidiera con la primera provocación con el placebo. También es cuestionable el abordaje de usar un solo placebo en los estudios de provocación en los que se comprueban un gran número de aditivos. Somos de la opinión de que es necesario utilizar varios placebos y usar los placebos de forma aleatoria en el orden de las provocaciones.

Cegamiento

Entre las características más importantes de cualquier protocolo de provocación con aditivos alimentarios está la provocación doble ciega,

porque el estrés emocional puede empeorar la urticaria [23,24]. Además, es necesario eliminar el sesgo del observador debido a la naturaleza subjetiva de las respuestas positivas. Las provocaciones abiertas son herramientas útiles para descartar las reacciones asociadas a los aditivos. Las respuestas de provocación positivas, por el contrario, necesitan la confirmación doble ciega antes de que puedan aceptarse como «positivas verdaderas».

Aditivos individuales en la urticaria aguda: descripción, provocaciones y pruebas

A continuación se ofrece una visión general de aditivos concretos, así como una breve descripción de la bibliografía sobre las provocaciones y las pruebas para cada aditivo o familia de aditivos. En la mayor parte de esta bibliografía se analizan las reacciones agudas. Los estudios que examinan la función de los aditivos en la urticaria crónica suelen abordar múltiples aditivos simultáneamente y se han incluido en una sección aparte a continuación. Puede obtener más información sobre aditivos específicos en otros capítulos de este libro.

Tartracina y colorantes alimentarios

Los colorantes aprobados en la Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C) se conocen como «alquitrán de carbón» por su origen, aunque ahora la mayoría se fabrican sintéticamente. Solo unos cuantos colorantes se han asociado claramente a reacciones clínicas, y el más conocido de ellos es la tartracina, un colorante azoico (FD&C amarillo n.° 5). Otros colorantes azoicos clínicamente importantes son el *ponceau* (FD&C rojo n.° 4) y el amarillo ocaso (FD&C amarillo n.° 6). En EE. UU. se prohibió el uso del amaranto (FD&C rojo n.° 2) en 1975 debido a las demandas relacionadas con su carcinogenicidad. Entre los colorantes no azoicos se encuentran el azul brillante (FD&C azul n.° 1), la eritrosina (FD&C rojo n.° 3) y la indigotina (FD&C azul n.° 2). La Food and Drug Administration (FDA) dispone de una lista completa de los colorantes aprobados [25].

Estudios de provocación

Murdoch et al. [26] descubrieron que al menos dos (8,3%) de 24 pacientes desarrollaron urticaria después de ingerir un panel de cuatro colorantes azoicos, entre ellos la tartracina. Como se ha analizado antes, Stevenson et al. [17] observaron que solo uno (4,2%) de 24 pacientes con hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico que se sometieron a una provocación doble ciega con 50 mg de tartracina desarrolló urticaria. El individuo hipersensible a la tartracina identificado en el estudio de Stevenson no reaccionó frente a una provocación ciega con dosis de ácido acetilsalicílico de hasta 975 mg, lo que indica que no existe reactividad cruzada entre la tartracina y el ácido acetilsalicílico. En un estudio pequeño (n = 26), cruzado, DCCP, Pestana et al. analizaron la seguridad general de la tartracina en pacientes atópicos y no observaron reacciones clínicas cuando los participantes ingirieron 35 mg de tartracina [27]. Parece que la tartracina y otros colorantes azoicos no suelen provocar urticaria aguda. Los pocos estudios que indican que la tartracina puede desempeñar una función en la urticaria crónica se analizan en la

sección sobre la urticaria crónica.

Sulfitos

Los sulfitos se han utilizado durante siglos para conservar los alimentos. Además, las sustancias sulfitadas (como el dióxido de azufre, y el sulfito, el bisulfito y el metabisulfito de sodio o de potasio) se utilizan en la industria de la fermentación para desinfectar los contenedores y para inhibir el crecimiento de microorganismos indeseables. Los sulfitos actúan como potentes antioxidantes y se utilizan con frecuencia para evitar la decoloración (oxidación) y como desodorantes.

Muchos de los alimentos envasados, como las frutas y las verduras envueltas en celofán, los cereales procesados (galletas y galletas saladas) y las bebidas con sabor a cítricos, pueden contener sulfitos. Las concentraciones más altas se encuentran en los alimentos propensos a oscurecerse u oxidarse: patatas peladas, frutas desecadas (albaricoques y pasas), gambas y otros mariscos. Los sulfitos deben constar en la lista de ingredientes en los alimentos o bebidas preparados y envasados que contienen al menos 10 ppm de equivalentes de SO_2. En 1986, en EE. UU., la FDA prohibió el uso de sulfitos en los alimentos que se comercializan como «frescos».

Estudios de provocación

Los informes de Prenner y Stevens [5], y de Yang et al. [6] presentaban casos aislados de anafilaxia provocada por sulfitos con pruebas positivas (se analizan más adelante, en «Pruebas cutáneas y séricas»), lo que indica un mecanismo mediado por IgE en estas reacciones. Yang et al. realizaron una provocación alimentaria oral simple ciega a su paciente, que respondió positivamente a una dosis de 5 mg de metabisulfito de potasio. No se realizó una provocación doble ciega.

En 1980, Clayton y Busse [28] describieron a una mujer no atópica que desarrolló urticaria generalizada que progresó a anafilaxia potencialmente mortal en los 15 min siguientes tras haber bebido vino. Sus síntomas no se reprodujeron cuando consumió otras bebidas alcohólicas o alimentos. En este caso pudieron participar la urticaria y la anafilaxia provocadas por sulfitos.

Habenicht et al. [29] describieron a dos pacientes que experimentaron varios episodios de urticaria y angioedema después de comer en restaurantes. Solo uno de estos pacientes se sometió a una provocación alimentaria oral simple ciega con metabisulfito de potasio. Se administró al paciente una dosis de prueba de 25 mg y desarrolló urticaria generalizada en los 15 min siguientes. No se realizó ninguna provocación con un placebo. La evitación de las posibles fuentes de sulfito aparentemente resolvió los síntomas recurrentes en este paciente. Del mismo modo, Belchi-Hernández et al. realizaron una prueba DCCP que reprodujo la urticaria tras la provocación con 25 mg de metabisulfito de potasio [30]. Las pruebas cutáneas fueron negativas en este sujeto.

Schwartz informó de dos pacientes con síntomas relacionados con la ingestión de ensaladas en restaurantes, que se sometieron a provocaciones alimentarias orales con metabisulfito [31]. Los síntomas en ambos pacientes, que consistieron en debilidad, disociación del cuerpo, mareo, hipotensión límite y bradicardia, son más consistentes con las reacciones vasovagales que con la anafilaxia. Otro informe describió a un paciente que recibió menos de 2 ml de procaína subcutánea (novocaína) con adrenalina administrada por su dentista [32]. En unos minutos desarrolló rubefacción, sensación de calor y prurito, seguido por urticaria diseminada, disnea y ansiedad. Las pruebas cutáneas a los anestésicos locales y los sulfitos fueron negativas. Treinta minutos después de recibir una dosis oral, simple ciega, de 10 mg de bisulfito de sodio, desarrolló «una sensación de plenitud en la cabeza, congestión nasal y erupción con manchas eritematosas pruriginosas». No se produjeron síntomas respiratorios y los investigadores no observaron ninguna anomalía en las pruebas de la función pulmonar. Este paciente pudo tolerar los anestésicos locales sin adrenalina. Es importante destacar que este paciente no tenía antecedentes de síntomas relacionados con alimentos. Además, la dosis habitual de adrenalina acuosa solo contiene 0,3 mg de sulfitos y los anestésicos locales solo contienen 2 mg/ml de sulfitos como mucho. Por lo tanto, en las dosis habituales, incluso en las personas más sensibles, parece poco probable que la exposición en esta forma provoque reacciones. En este paciente, el mecanismo de la reacción no puede relacionarse de forma definitiva con los sulfitos, y es probable que se tratara de una respuesta vasomotora a la adrenalina.

En un sujeto que sufría de urticaria recurrente y angioedema de etiología desconocida, se produjo urticaria aguda asociada a vasculitis leucocitoclástica y eosinofilia tras una sola provocación controlada con placebo con 50 mg de bisulfito de sodio. Se realizaron provocaciones ciegas durante un período libre de síntomas y después se confirmó la leucocitoclasia mediante biopsia. La evitación consciente de los sulfitos redujo la frecuencia de las reacciones posteriores de forma espectacular [33].

Dos informes han demostrado la incapacidad de los sulfitos para provocar reacciones en pacientes con anafilaxia idiopática, algunos de los cuales tenían antecedentes de síntomas asociados a restaurantes [34,35]. En un estudio que describe las pruebas cutáneas con alimentos realizadas a 102 pacientes con anafilaxia idiopática, solo un paciente tuvo hipersensibilidad al metabisulfito [36]. Además, Simon et al. realizaron provocaciones a 25 pacientes con urticaria idiopática crónica/angioedema (UICA) que consistieron en la ingestión de sulfitos, y no se produjo ninguna reacción [37]. Actualmente, parece que la urticaria, el angioedema o la anafilaxia provocados por los sulfitos son un fenómeno infrecuente.

Pruebas cutáneas y séricas

Como se ha mencionado anteriormente, Prenner y Stevens informaron de una reacción anafiláctica que se produjo en un varón de 50 años de edad unos

minutos después de comer en un restaurante un alimento que se había rociado con bisulfito de sodio [5]. Los síntomas fueron urticaria generalizada, prurito, hinchazón de la lengua, dificultad de la deglución y opresión en el pecho. Respondió con rapidez al tratamiento con adrenalina subcutánea. Posteriormente, los resultados de la PIE y una prueba intradérmica (con controles negativos) fueron positivos para este paciente. Los autores pudieron demostrar la transferencia de PK a un sujeto no atópico. En el paciente que observaron Yang et al. [6], que se ha mencionado antes, la prueba cutánea intradérmica fue límite, y después se le hizo una provocación alimentaria oral simple ciega con 5 mg de metabisulfito de potasio. La reactividad cutánea de este paciente también fue transferida pasivamente a través de la reacción de PK. Sin embargo, las provocaciones con sulfitos en otros nueve pacientes con antecedentes de urticaria relacionada con comer en restaurantes fueron negativas. Además, Sokol y Hydick [38] informaron de un caso de anafilaxia provocada por sulfitos que proporciona evidencias de un mecanismo mediado por IgE específica. A pesar de estos casos aislados, las reacciones de hipersensibilidad inmediata mediadas por IgE a los sulfitos (posiblemente a través de un mecanismo de hapteno) parecen ser muy infrecuentes.

Hay pruebas limitadas que indican una función de la activación de los basófilos en la urticaria sensible a los sulfitos. García-Ortega et al. observaron a un varón de 56 años de edad con urticaria y angioedema facial tras el consumo de vino de mesa. Las pruebas intraepidérmicas con un panel ampliado de alimentos, látex y metabisulfito de sodio fueron negativas, pero los síntomas se reprodujeron en una provocación DCCP con metabisulfito de sodio. Las pruebas de activación de basófilos con 5,21 y 20,8 μg/ml de metabisulfito de sodio fueron positivas [39].

En los estudios que miden las concentraciones séricas del factor quimiotáctico de neutrófilos de la anafilaxia (NCF-A), no se encontró un aumento de este mediador de los mastocitos (MC) después de la provocación en sujetos con pruebas cutáneas negativas al metabisulfito, lo que indica que la desgranulación de los MC no se asocia a las reacciones a los sulfitos no mediadas por IgE [40]. El pretratamiento con cromoglicato no impidió una reacción urticarial en un individuo hipersensible al metabisulfito de potasio [30]. En la inmensa mayoría de los casos, todavía no se conocen los mecanismos que hay detrás de la urticaria, el angioedema y la anafilaxia (o las reacciones anafilactoides) provocados por los sulfitos.

Parabenos y benzoato de sodio

Los parabenos son ésteres alifáticos del ácido *p*-hidroxibenzoico y comprenden los metil-, etil-, propil-y butilparabenos. El benzoato de sodio es una sustancia muy relacionada y, por lo general, se producen reacciones cruzadas entre estos compuestos. Los parabenos se utilizan mucho como conservantes en los alimentos y en los fármacos, y son muy conocidos como una causa de dermatitis de contacto grave. Se ha informado de al menos tres

casos aparentes de urticaria y angioedema provocados por parabenos mediados por IgE, todos por benzoatos utilizados como conservantes farmacéuticos [7]. La evaluación de estos pacientes se analiza más adelante en «Pruebas cutáneas». Michils también observó un caso aislado de anafilaxia provocada por benzoato de sodio [9].

Estudios de provocación

Nettis et al. [41] realizaron pruebas de provocación DCCP en 47 pacientes con sospecha de urticaria aguda/angioedema provocados por alimentos que contenían benzoato de sodio. Solo un sujeto (2%) tuvo una reacción después de la ingestión de 75 mg de benzoato de sodio sin una reacción adversa al placebo, lo que indica que, incluso cuando se enfrentan a los antecedentes de posibles reacciones al benzoato de sodio, las tasas de hipersensibilidad verdadera son bastante bajas.

Pruebas cutáneas

En los tres pacientes mencionados antes con urticaria y angioedema provocados por parabenos [7,8], las pruebas cutáneas a los parabenos fueron positivas, pero los resultados fueron negativos cuando se expusieron a los fármacos asociados sin los conservantes parabenos. Curiosamente, estos sujetos podían tolerar los benzoatos orales de la dieta sin sufrir reacciones.

Macy et al. [42] observaron una serie de 287 pacientes que se sometieron a pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata para anestésicos locales conservados con metilparabeno. Las pruebas cutáneas fueron positivas solo en tres pacientes, que se sometieron a pruebas cutáneas y a pruebas de provocación con una dosis de metilparabeno al 0,1%, además del anestésico local sin conservantes. Los tres reaccionaron al metilparabeno, lo que indica que esta sustancia puede ser una causa de las reacciones de hipersensibilidad inmediata locales que antes se atribuían a los propios anestésicos locales.

Glutamato monosódico

Los glutamatos son sales y aniones del aminoácido excitador no esencial ácido glutámico [43]. El glutamato se produce de forma natural en algunos alimentos en cantidades significativas: por ejemplo, 100 g de queso camembert contienen hasta 1 g de GMS. Sin embargo, la mayor exposición al GMS en los alimentos se produce por su función como potenciador del sabor. Los fabricantes y los restauradores añaden GMS a una amplia variedad de alimentos, y durante muchos años su uso ha sido frecuente en las diversas formas de la cocina asiática. En una comida muy condimentada pueden ingerirse hasta 6 g de GMS, y un solo plato de sopa china wantán puede contener 2,5 g de GMS. También puede encontrarse en productos manufacturados de carne y de pollo.

También se ha observado que el GMS provoca un síndrome que se caracteriza por cefalea, una sensación de ardor a lo largo de la parte posterior

del cuello, opresión en el pecho, náuseas y sudoración entre unos minutos y unas horas después de su ingestión. Recientemente, ha surgido una tendencia hacia la reducción del uso de GMS, probablemente en respuesta a la insatisfacción de los consumidores en relación con este efecto.

Estudios de provocación

Squire describió a un varón de 50 años de edad con angioedema recurrente en la cara y las extremidades relacionado con la ingestión de sopa que contenía GMS [21,44]. Una provocación simple ciega, controlada con placebo, con la base de la sopa le produjo «una sensación de inflamación inminente» unas pocas horas después, y apareció angioedema visible 24 h después de la provocación. En una prueba gradual solo con GMS, se produjo angioedema 16 h después de la provocación con una dosis de 250 mg. La evitación del GMS dio lugar a una remisión prolongada. No se ofreció información detallada sobre la provocación ni sobre si los fármacos se suspendieron durante las pruebas.

Geha et al. [45] realizaron pruebas de provocación a 130 pacientes con hipersensibilidad al GMS según la información del propio paciente, en un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, utilizando una dosis bastante grande, de 5 g, tanto acompañada de alimentos como sin alimentos. Hay que señalar que los criterios de inclusión comprendieron muchos síntomas sistémicos (p. ej., rubefacción, debilidad, cefalea), pero ninguno de los sujetos había informado de síntomas de urticaria o angioedema. Al parecer, más sujetos reaccionaron al GMS cuando lo consumieron sin alimentos que con alimentos, pero las reacciones de los sujetos individuales no fueron reproducibles cuando se repitió la prueba en el estudio, por lo que es poco probable que exista un mecanismo inmunológico subyacente.

Aspartamo y otros edulcorantes

El aspartamo es un dipéptido compuesto por ácido aspártico y el éster metílico de la fenilalanina. Es un edulcorante artificial popular, bajo en calorías, 180 veces más dulce que la sacarosa, y en 1983 fue aprobado para su uso en bebidas carbonatadas. Además, se ha relacionado con varios casos de urticaria y angioedema. Desde su publicación no ha habido informes similares sobre otros edulcorantes naturales o artificiales, como el acesulfamo potásico (Ace-K), el xilitol, la sacaralosa o los extractos de *Stevia rebaudiana.* Hay un único informe de un caso de urticaria provocada por la sacarina, de 1955 [46], pero la falta de otros informes en los 60 años siguiente indica que este no es un efecto frecuente.

Estudios de provocación

Se han notificado dos casos de urticaria y angioedema provocados por el aspartamo. Ambos pacientes informaron de la aparición de urticaria en la

hora siguiente al consumo de refrescos edulcorados con aspartamo. Las provocaciones DCCP produjeron urticaria con dosis de aspartamo (25-75 mg) inferiores a la cantidad contenida en las latas típicas de 100-150 mg [47].

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, cruzado, controlado con placebo, Geha et al. [48] realizaron pruebas de provocación a 21 sujetos con antecedentes de una asociación temporal (de minutos a horas) entre la ingestión de aspartamo y la aparición de urticaria/angioedema. Estos sujetos se identificaron después de un extenso proceso de reclutamiento que abarcó 4 años. Solo se observaron cuatro reacciones de urticaria: dos después del consumo de aspartamo y dos después de la ingestión del placebo. Las dosis de aspartamo llegaron hasta los 600 mg.

Hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado

El hidroxianisol butilado (BHA) y el hidroxitolueno butilado (BHT) son antioxidantes que se utilizan en los cereales y sus productos. Se han relacionado principalmente con la urticaria crónica y se analizan en la sección «Hipersensibilidad a aditivos alimentarios en la urticaria idiopática crónica/angioedema».

Nitratos y nitritos

Los nitratos y los nitritos son conservantes que se utilizan mucho. Su popularidad se debe a sus cualidades como saborizantes y colorantes. Se encuentran principalmente en las carnes procesadas, como las salchichas y el salami [49].

Estudios de provocación

Hawkins y Katelaris [50] informaron de un único caso de anafilaxia recurrente que se produjo después del consumo de comida para llevar. La provocación DCCP con cápsulas de 25 mg cada una de nitrato de sodio y nitrito de sodio produjo una reacción anafiláctica aguda, con hipotensión en los 15 min siguientes a la provocación activa.

Achiote

El achiote es un colorante alimentario amarillo anaranjado que se extrae de las semillas del árbol *Bixa orellana,* un arbusto grande de rápido crecimiento que se cultiva en los trópicos. Se utiliza con frecuencia en los cereales, las bebidas, el queso y los aperitivos. Se han documentado varios informes de casos de reacciones anafilácticas al achiote [4,51].

Pruebas cutáneas

Nish et al. [51] informaron de un caso de anafilaxia provocada por el colorante achiote. Las PIE con achiote fueron indudablemente positivas y los

resultados de los controles fueron negativos. En la SDS-PAGE se observaron dos bandas en el rango de 50 kDa. La inmunotransferencia demostró IgE específica del paciente en una de estas bandas, mientras que los controles no mostraron unión. Probablemente, las proteínas de las semillas residuales o contaminantes fueron el antígeno responsable en este caso infrecuente.

Revan et al. informaron de que en 9 (12%) de 77 pacientes atópicos, las PIE con achiote líquido no diluido fueron positivas [4]. Sin embargo, solo dos de los nueve sujetos tuvieron alergia sintomática al achiote: un paciente con PIE 4+ tenía antecedentes de anafilaxia provocada por el achiote y otro con PIE 3+ tenía angioedema. Solo se realizó la prueba de provocación a un paciente con PIE positiva y fue negativa. El valor predictivo negativo (VPN) de la PIE en esta cohorte fue del 100%; sin embargo, el valor predictivo positivo (VPP) fue bajo (22%). Tal vez el extracto sin diluir era demasiado potente para diferenciar entre las reacciones verdaderas y las respuestas irritativas. No se realizó la provocación a ningún paciente, y se necesitan pruebas de provocación DCCP para confirmar estos resultados.

Carmín

El carmín (o extracto de cochinilla), designado E120 en Europa, es un colorante rojo que deriva del cuerpo desecado de la cochinilla hembra *(Dactylopius coccus costa).* Se utiliza habitualmente en cosméticos, textiles y alimentos, y es el encargado de dar su color característico al licor Campari®. A partir del 5 de enero del 2011, la FDA exige el etiquetado de los alimentos y los cosméticos que contienen carmín [52,53].

La anafilaxia provocada por el carmín se describió por primera vez a mediados de los años noventa. Desde entonces, también se ha informado de urticaria y angioedema asociados a una serie de productos alimentarios que contienen carmín, como el licor Campari-Orange®, el yogur de fresa y plátano estilo natillas de la marca Yoplait®, el sucedáneo de carne de cangrejo, los Good Humor SnoFruit Popsicles® y el zumo de pomelo rojo rubí [3,54-56]. En 2009, Greenhawt et al. observaron a un paciente con hipersensibilidad al carmín caracterizada por prurito e inflamación después de la ingestión de acitromicina genérica en la que se había utilizado carmín para colorear los comprimidos [57].

Parece que el carmín comercial conserva material proteico de los insectos de origen que, cuando forma complejos con el ácido carmínico, puede ser responsable de la alergia al carmín mediada por IgE. Liippo y Lammintausta han indicado que la sensibilización a los ácaros del polvo y a las gambas es frecuente en los pacientes hipersensibles al carmín, posiblemente debido a la similitud de las proteínas de los artrópodos. La interpretación de este estudio está limitada por una tasa alta de resultados falsos positivos de las pruebas cutáneas para el carmín (al menos el 61%), y son necesarias pruebas objetivas para establecer la alergia frente a la sensibilización [58].

Pruebas cutáneas

Las evidencias de que un mecanismo mediado por IgE dirige los episodios anafilácticos asociados a los alimentos que contienen carmín como colorante son las PIE positivas, una prueba PK positiva, un estudio de liberación de histamina de los basófilos positivo, estudios RAST de la IgE positivos y una SDS-PAGE positiva con inmunotransferencia de la IgE [3,54-56]. Utilizando extractos de insectos cochinilla molidos, Chung et al. [3] identificaron varias bandas de proteínas en la SDS-PAGE de 23-88 kDa que pueden provocar una respuesta mediada por IgE. En el suero de tres pacientes con episodios de urticaria/angioedema/anafilaxia que se produjeron 3-5 h después de la ingestión de alimentos que contenían carmín, se reconocieron estas bandas en la inmunotransferencia, aunque la reactividad del paciente a bandas específicas varió. Esta reactividad fue inhibida por el carmín.

En ninguno de los informes anteriores se realizaron provocaciones específicas con carmín, excepto en el de Baldwin et al. [55], en el que los resultados de las provocaciones alimentarias orales en un paciente con cada uno de los otros componentes del Good Humor SnoFruit Popsicles® fueron negativos, lo que apoya una reacción mediada por IgE provocada por el carmín.

Azafrán

Tanto la especia como el colorante azafrán derivan de los estigmas y los estilos secos del bulbo del azafrán. El azafrán es de color amarillo anaranjado oscuro y se utiliza en sopas, bullabesas, salsas, arroces (paellas, «*risotto* milanés»), tartas, quesos y licores [59].

Wüthrich informó de un caso casi mortal de anafilaxia provocada por el azafrán [59]. El sujeto, un agricultor atópico de 21 años de edad, sufrió calambres abdominales violentos, edema laríngeo y urticaria generalizada unos minutos después de comer arroz con azafrán y setas. Progresó a colapso sin pulso que respondió al soporte vital cardíaco avanzado.

Pruebas cutáneas

En el paciente anterior [59], las PIE a los ingredientes de los alimentos fueron negativas, a excepción de una fuerte reacción al azafrán. La RAST a dos preparaciones de azafrán fue positiva. La SDS-PAGE y la inmunotransferencia mostraron cinco bandas de unión a la IgE con pesos moleculares de entre 40 y 90 kDa.

Manitol

El manitol es un alcohol de azúcar muy abundante en las plantas. Es una sustancia cristalina, blanca, que se añade a los alimentos procesados como espesante, estabilizador y edulcorante. También se ha utilizado mucho como excipiente en los fármacos. Se usa mucho como sustancia terapéutica para el

glaucoma, el aumento de la presión intracraneal, la intoxicación por fármacos y la insuficiencia renal oligúrica [60]. Hegde y Venkatesh escribieron un informe en el que describían bien la anafilaxia provocada por el manitol [60]. Un individuo que tuvo reacciones anafilácticas producidas por el manitol que se encontraba en las granadas y en setas cultivadas también experimentó reacciones alérgicas graves al manitol utilizado como excipiente en el fármaco cisaprida masticable.

Pruebas cutáneas

En el caso anterior [60], los autores utilizaron la PIE, la IgE específica del manitol sérica mediante análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) y múltiples técnicas de purificación química para aislar el manitol para demostrar un mecanismo de hipersensibilidad inmediata al manitol.

Hipersensibilidad a aditivos alimentarios en la urticaria idiopática crónica/angioedema

La mejor evidencia disponible indica que la urticaria crónica/angioedema asociada a los aditivos alimentarios es infrecuente, aunque se produce. Los primeros estudios pueden haber sobrestimado la importancia de los aditivos en la UICA debido a problemas con el diseño del estudio, como la falta de provocaciones con un placebo, provocaciones doble ciegas, el uso de antihistamínicos y la falta de una clasificación estandarizada. Los estudios más recientes y rigurosamente diseñados indican una incidencia del 1-3% o menos. Los aditivos que se han relacionado con la UICA son la tartracina, el BHA y el BHT, los nitratos y los nitritos y, posiblemente, los parabenos y el benzoato. Primero se revisan los estudios de provocación con múltiples aditivos y después los estudios en los que se analizaron aditivos específicos.

Ejemplos de estudios de provocación con criterios de diseño menos estrictos

En uno de los primeros estudios de provocación con aditivos en pacientes con urticaria crónica, siete (30,4%) sujetos reaccionaron a la tartracina y «cuatro o cinco» (17,4 o 22,7%) reaccionaron al benzoato de sodio [61]. Thune y Granholt [62] observaron que 20 (21%) de 96 pacientes reaccionaron a la tartracina, 13 (15%) de 86 reaccionaron al amarillo ocaso, cinco (71%) de siete reaccionaron a los parabenos, y seis (13%) de 47 reaccionaron al BHA y al BHT. Además, en el grupo de pacientes con urticaria idiopática crónica, 62 (62%) de los 100 pacientes a los que se les realizó la provocación reaccionaron al menos a una de las 22 sustancias diferentes utilizadas. Ninguno de los estudios fue controlado con placebo. Por lo tanto, es difícil sacar conclusiones de este estudio sobre la incidencia de las reacciones a una sustancia en particular.

En un estudio de 330 pacientes con urticaria recurrente, Juhlin [63] realizó provocaciones simple ciegas utilizando múltiples aditivos y un solo placebo, que siempre precedía a la provocación con el aditivo. Se produjeron una o más reacciones positivas en 102 (31%) de los pacientes evaluados. Los criterios de la reacción fueron relativamente subjetivos en este estudio. De hecho, 109 (33%) pacientes tuvieron reacciones que se consideraron «inciertas». Además, si los pacientes reaccionaban al placebo lactosa, se repetía la prueba con un placebo de almidón de trigo. Se repitieron las pruebas a los pacientes con reacciones dudosas. Si al repetir las pruebas el resultado era positivo, se consideraba que la primera prueba también había sido positiva, y se aplicó la misma lógica para las pruebas repetidas

negativas.

Supramaniam y Warner [64] realizaron un estudio de provocación con aditivos doble ciego, y 24 de 43 niños reaccionaron a uno o más aditivos. No se estableció un período de observación de referencia. Solo se intercaló un placebo entre los nueve aditivos que se utilizaron para la provocación. No se mencionó si se suspendieron los antihistamínicos antes o durante la prueba.

En 1985, Genton et al. [65] realizaron pruebas de provocación con aditivos simple ciegas a 17 pacientes con urticaria crónica o angioedema. Se prescribió una dieta de eliminación (sin aditivos alimentarios) a los pacientes 14 días antes de la provocación y se suspendieron los fármacos cuando se empezó la dieta. De los 17 pacientes del estudio, 15 reaccionaron al menos a uno de los seis aditivos utilizados. No se realizaron provocaciones DCCP para confirmar estos resultados.

Malanin y Kalimo [66] realizaron pruebas intraepidérmicas y de raspado en 91 individuos con UICA, utilizando un panel de 18 aditivos alimentarios y conservantes. Una respuesta positiva se definió como un habón con un tamaño igual o mayor que el del control de histamina. La prueba cutánea fue positiva en 64 (26%) sujetos, en comparación con 25 (10%) de los 247 sujetos de control que no tenían urticaria. Diez de los 64 (15,6%) pacientes con UICA con pruebas cutáneas positivas se sometieron a pruebas de provocación alimentaria oral con los aditivos que habían dado positivo en la prueba cutánea. Solo un paciente reaccionó, experimentó una reacción urticarial al ácido benzoico. No se proporcionaron los detalles de la intervención y no se anotó la actividad de la urticaria del paciente antes de la provocación.

Ejemplos de estudios de provocación con criterios de diseño más estrictos

En la Scripps Clinic and Research Foundation, los pacientes con UICA se sometieron a provocaciones simple ciegas con un panel de aditivos (tabla 28.2). Las reacciones positivas se confirmaron con provocaciones DCCP. No se identificaron reacciones positivas verdaderas entre más de 100 pacientes [37]. A partir de estos datos, podemos llegar a la conclusión, con un límite de confianza del 95%, de que la hipersensibilidad a cualquiera de los 11 aditivos alimentarios y farmacológicos es inferior al 1% en los pacientes con UICA.

Tabla 28.2

Dosis máximas indicadas de los aditivos que se utilizan en los protocolos de provocación.

Colorantes amarillos n.° 5 y n.° 6: 50 mg
Sulfitos: 100 mg
GMS: 2,5 g
Aspartamo: 150 mg

Parabenos/benzoatos: 100 mg
BHA/BHT: 250 mg
Nitratos/nitritos: 50 mg

Di Lorenzo et al. [67] estudiaron la hipersensibilidad a un panel de aditivos alimentarios frecuentes en una gran serie de 838 pacientes con urticaria idiopática crónica recurrente. Después de haberse sometido a pruebas de detección históricas, todos los pacientes tenían PIE negativas a los alérgenos alimentarios. Después de pasar 4 semanas con una dieta sin aditivos alimentarios (DSAA), se realizó una detección sistemática a los pacientes con una provocación DCCP con aditivos mezclados, que consistieron en tartracina, eritrosina, benzoato de sodio, *p*-hidroxibenzoato, metabisulfito de sodio y GMS. Los pacientes con resultados positivos se sometieron a provocaciones DCCP simples con aditivos individuales con un intervalo de 1 semana entre las provocaciones. Los pacientes con provocaciones DCCP mixtas negativas se usaron como un grupo de control adicional. La incidencia de pacientes con antecedentes positivos, respuesta clínica a la DSAA y provocaciones DCCP mixtas y únicas positivas fue solo de 16 de los 838 pacientes estudiados (1,9%; IC al 95% 1-3%). En estos 16 pacientes se produjeron 24 reacciones en total, porque algunas personas reaccionaron a varias sustancias.

En 1988, Ortolani et al. [68] observaron a 396 pacientes con urticaria crónica recurrente y angioedema durante el seguimiento de un estudio realizado en 1984 [69]. Se realizaron pruebas de provocación alimentaria oral DCCP a pacientes que habían experimentado remisiones importantes mientras seguían una dieta de eliminación. La dieta se mantuvo, pero los fármacos se suspendieron durante las pruebas. El informe no describió el momento en que se suspendieron los fármacos. Teniendo en cuenta solo los antecedentes, se tuvieron en cuenta a 179 pacientes para una dieta de eliminación debido a la sospecha de intolerancia alimentaria o a aditivos alimentarios; al final, solo 135 pacientes participaron en el estudio. Ocho (9,2%) de 87 pacientes con una mejoría significativa después de seguir la dieta durante 2 semanas tuvieron respuestas positivas a las provocaciones alimentarias. De los 79 pacientes con respuestas negativas a las provocaciones alimentarias, 72 se sometieron a provocaciones alimentarias orales DCCP con aditivos alimentarios. Doce (17%) de estos pacientes experimentaron respuestas positivas a las provocaciones con uno o más aditivos. Muchos de estos pacientes reaccionaron a dos o tres aditivos. Cinco (31%) de los 16 pacientes con respuestas positivas a las provocaciones con ácido acetilsalicílico tuvieron respuestas positivas a las provocaciones con aditivos; cuatro de estos sujetos dieron positivo al salicilato de sodio.

La similitud de la estructura química del ácido acetilsalicílico y el salicilato

de sodio apoya la posibilidad de que exista reactividad cruzada entre estas sustancias. Se diferencian en que el salicilato de sodio es un salicilato «no acetilado». Sin embargo, las dosis utilizadas (0,4 mg) en la provocación con salicilato de sodio fueron muy superiores a las concentraciones que se encuentran en la mayoría de las dietas convencionales. Además, aunque es importante en la evaluación de la hipersensibilidad alimentaria, los antecedentes de un paciente suelen ser un mal indicador de una posible hipersensibilidad a un aditivo, porque generalmente los pacientes no son conscientes de todos los aditivos que consumen diariamente.

Hannuksela y Lahti [70] realizaron pruebas de provocación a 44 pacientes con urticaria crónica con varios aditivos alimentarios, entre ellos metabisulfito de sodio, BHA o BHT, β-caroteno y ácido benzoico, en un estudio prospectivo DCCP. Solo uno (2,2%) de los 44 pacientes tuvo una respuesta positiva, y fue al ácido benzoico. Otro paciente también reaccionó a la provocación con el placebo. Todos los fármacos se suspendieron 72 h antes de la primera provocación y durante el estudio. Los pacientes no siguieron una dieta sin aditivos antes de la prueba. La dosis de provocación del metabisulfito fue baja (9 mg). De forma parecida, Kellett et al. observaron que aproximadamente el 10% de 44 pacientes con urticaria idiopática crónica reaccionó a los benzoatos, la tartracina o ambos, pero el 10% de los sujetos reaccionaron a la provocación con el placebo [71].

Aditivos individuales relacionados con la urticaria idiopática crónica/angioedema

Tartracina

Volonakis et al. [72] realizaron un extenso análisis de los factores etiológicos en 226 niños con urticaria crónica. Se eliminaron los aditivos alimentarios y se realizaron provocaciones DCCP con un panel de cuatro aditivos (tartracina, benzoato de sodio, nitratos y ácido sórbico), además de ácido acetilsalicílico. Tres sujetos (1,3%) reaccionaron a la tartracina, y no hubo reacciones al benzoato, el nitrato o el ácido sórbico.

Hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado

En un estudio DCCP, Goodman et al. [73] hicieron pruebas de provocación a dos pacientes con urticaria idiopática crónica que habían experimentado remisiones después de seguir dietas de eliminación sin colorantes ni conservantes. En ambos pacientes se produjo un empeoramiento importante de la urticaria después de la provocación con BHA y BHT. La evitación posterior de los alimentos que contienen estos antioxidantes produjo una notable disminución de la frecuencia, la gravedad y la duración de los episodios de urticaria. En el seguimiento a largo plazo se observaron brotes urticariales cuando los pacientes se saltaban la dieta, pero, si no, la enfermedad se mantenía inactiva. Yamaki et al. demostraron que el BHT

aumenta la desgranulación de los MC en un modelo en ratones, y la concentración intracelular de Ca^{+} y la actividad de Pik3, lo que indica un posible mecanismo de su participación en la urticaria crónica [74].

Nitratos/nitritos

Asero [75] informó de un caso de prurito generalizado crónico sin erupción cutánea que desapareció con una dieta sin aditivos. Los síntomas se reprodujeron a los 60 min de administrar 10 mg de nitrato de sodio cuando se realizó una prueba de provocación DCCP con múltiples aditivos. El paciente no reaccionó a otros siete aditivos y a varios placebos.

Dietas de eliminación en la urticaria idiopática crónica/angioedema

Una estrategia alternativa para la investigación de la urticaria provocada por aditivos consiste en la eliminación de todos los aditivos de la dieta y la observación de sus efectos sobre la urticaria. Desafortunadamente, no hay informes de estudios ciegos o controlados con placebo de este tipo. Como se señaló en un estudio anterior, Ortolani [68] observó que 87 de 135 participantes (64,4%) mejoraron con una dieta de eliminación sin aditivos.

En estudios no controlados, Ros et al. [14] observaron que una dieta sin aditivos era «completamente útil» en el 24% de los pacientes con urticaria crónica; el 57% de los pacientes se consideraban «mucho mejor» y el 19% estaban «un poco mejor» o su urticaria no experimentó ningún cambio. Rudzki et al. [76] informaron de que 50 (32%) de 158 pacientes respondieron a una dieta en la que se habían eliminado los salicilatos, los benzoatos y los colorantes azoicos. En un estudio más amplio de 140 pacientes, Magerl et al. observaron que solo el 28% de los pacientes con urticaria crónica respondieron a una dieta de eliminación, cuantificado por los cambios de la puntuación de la actividad de la urticaria (UAS) y el Dermatology Quality of Life Instrument (DQLI), a pesar de que utilizaron una dieta más restringida en la que no solo se eliminaron los aditivos alimentarios, sino también los alimentos ricos en otros «seudoalérgenos», como los tomates, los guisantes y las espinacas [77]. Estos estudios no abordan la cuestión de si los aditivos constituían la causa del problema.

Gibson y Clancy [78] observaron que 54 (71%) de 76 pacientes que siguieron una dieta sin aditivos durante 2 semanas «respondieron». A continuación, hicieron pruebas de provocación con aditivos individuales a los pacientes que habían respondido a la dieta. Aunque las pruebas eran controladas, los pacientes siempre recibían primero el placebo. No se mencionó si las provocaciones eran ciegas. Después, los pacientes siguieron una dieta en la que se había eliminado el aditivo responsable durante 6-18 meses, y después se repitió la provocación. Los tres pacientes que habían respondido inicialmente a la provocación con tartracina tuvieron resultados negativos cuando se repitió la prueba, al igual que uno de los cuatro

pacientes que habían respondido la primera vez al benzoato. Por lo tanto, a pesar de este enfoque, la incidencia de hipersensibilidad a los aditivos en la urticaria sigue siendo desconocida. Para los médicos interesados en el uso de una dieta de eliminación para sus pacientes, Di Lorenzo et al. [67] proporcionan una visión general de la DSAA utilizada en su estudio, que se centra principalmente en evitar aditivos alimentarios específicos. Magerl et al. proporcionan una dieta más restrictiva que también excluye alimentos específicos debido a posibles «seudoalérgenos» inherentes [77].

Recomendaciones para los protocolos de provocación con aditivos alimentarios en pacientes con urticaria, angioedema y/o anafilaxia

Una revisión de la bibliografía sobre las pruebas de provocación con aditivos alimentarios y farmacológicos en pacientes con urticaria indica que se necesitan estudios realizados de forma más rigurosa. Con el uso de criterios más objetivos y un diseño riguroso, pueden obtenerse conclusiones más válidas sobre la verdadera incidencia de la urticaria, el angioedema y la anafilaxia provocados por aditivos alimentarios. En las secciones siguientes presentamos nuestras recomendaciones para los protocolos futuros de provocación con aditivos en pacientes con urticaria crónica o aguda/angioedema.

Selección de los pacientes

En vista de la exposición dietética ubicua y frecuente a los aditivos alimentarios y farmacológicos, la población de estudio debe seleccionarse a partir de pacientes con urticaria «idiopática» crónica o angioedema, a menos que el estudio pretenda analizar a otro subgrupo definido de pacientes con urticaria aguda o intermitente, angioedema y/o anafilaxia (p. ej., pacientes con antecedentes agudos positivos convincentes o pacientes que responden a una dieta de eliminación). El diagnóstico de urticaria idiopática crónica o angioedema debe hacerse en los pacientes con urticaria recurrente de al menos 6 semanas de duración, sin una causa identificable. Además, deben realizarse pruebas de provocación adecuadas para evaluar cualquier urticaria física. Después de un estudio diagnóstico negativo, la urticaria de un paciente puede considerarse idiopática [79]. También parece razonable excluir a los pacientes con anticuerpos conocidos contra el receptor FcεRI, la peroxidasa tiroidea o la tiroglobulina (urticaria crónica autoinmunitaria).

Actividad de la urticaria

La urticaria crónica debe estar preferiblemente en una fase activa (p. ej., deben haber aparecido algunas lesiones en el mes anterior a la provocación), ya que los aditivos no solo pueden provocar urticaria *de novo,* sino también agravar la urticaria en curso, como ocurre con el ácido acetilsalicílico [22]. La UAS es una herramienta de puntuación que se utiliza mucho y que puede usarse para cuantificar la actividad de la urticaria crónica utilizando el número de habones y la intensidad del prurito [80], y con la que se obtiene una puntuación de 0-6. Este instrumento se utiliza para generar puntuaciones

para un único encuentro o durante un período de tiempo (p. ej., UAS7 es la suma de la UAS durante un período de 7 días). En los pacientes con antecedentes de anafilaxia intermitente y/o aguda asociada a un aditivo no deben realizarse pruebas de provocación durante al menos 2 semanas después de la reacción aguda.

Fármacos

Los antihistamínicos deben suspenderse desde 3-5 días antes de las pruebas, si es posible. En los pacientes con síntomas crónicos intratables, los antihistamínicos deben reducirse hasta la dosis mínima eficaz. Aunque los corticoesteroides no son el tratamiento de primera línea para la urticaria crónica/angioedema, cuando su uso sea necesario también debe reducirse la dosis hasta la dosis eficaz mínima, preferiblemente menor o igual a 10 mg diarios.

Dieta sin aditivos alimentarios

Los pacientes deben seguir una dieta sin ninguno de los aditivos comprendidos en el protocolo de provocación durante al menos 1 semana antes de la prueba. La DSAA que utilizan Di Lorenzo et al. es una guía razonable que puede modificarse según las necesidades específicas de los pacientes [67].

Criterios de la reacción

Los criterios de la reacción deben ser lo más objetivos posible. Recomendamos la «regla de los nueves», que se utiliza para evaluar las quemaduras térmicas, ya que proporciona un método útil para estimar la superficie cutánea. El investigador asigna una puntuación de 0-4 a cada una de las 11 zonas en que se divide el cuerpo, y luego obtiene una puntuación total (0-44 puntos). Una respuesta positiva de urticaria puede definirse como un aumento absoluto de la puntuación total de 9 puntos, o como un aumento de más del 300% de la puntuación de referencia determinada inmediatamente antes de la provocación. Como alternativa, para los pacientes con urticaria crónica, Mathias et al. han sugerido recientemente que un cambio de 9,5-10,5 de la UAS7 (UAS de 7 días) es clínicamente significativo [81]. Una respuesta positiva de angioedema puede definirse como un aumento relativo del tamaño de más del 50% en la parte del cuerpo afectada.

Observación de referencia

Antes de la provocación deben registrarse las puntuaciones cutáneas de referencia a intervalos durante un período de observación correspondiente a los mismos intervalos que se utilizarán durante la provocación. La duración

adecuada del período de observación de referencia depende de factores como la actividad de la urticaria del paciente, el intervalo de tiempo entre la interrupción de los antihistamínicos y la prueba, y la duración del protocolo de provocación.

En general, el primer día debe ser solo de observación y puntuación cutánea, y el segundo día deben realizarse las provocaciones simple ciegas con el placebo y la puntuación cutánea, excepto quizás en los pacientes que están completamente libres de urticaria durante la provocación. En este ejemplo, 1 día de provocación con el placebo debería ser suficiente. Las puntuaciones de la piel en esos 2 días no deben variar en más de 3 puntos o el 30% (lo que sea mayor) antes de continuar con las provocaciones con los aditivos y otros placebos.

Estudios ciegos y controles con placebo

Dependiendo del índice de sospecha del médico, pueden realizarse provocaciones abiertas de cribado sin placebo, ya que un resultado negativo no requiere más confirmación y las posibles sustancias causales pueden excluirse más rápidamente de esta forma. Sin embargo, los que reaccionan positivamente deben someterse a un protocolo posterior controlado con placebo, preferiblemente doble ciego.

Las pruebas de provocación controladas con placebo deben realizarse de forma aleatoria, y lo ideal es realizar al menos un número igual de provocaciones con placebo y con sustancias activas. Pueden utilizarse cápsulas opacas codificadas para establecer un protocolo doble ciego, sin desvelar el código hasta la finalización de todas las provocaciones.

Dosis de los aditivos

Las dosis de los aditivos que se utilizan en los protocolos de provocación deberían reflejar la exposición natural a cada sustancia. Los límites indicados para algunos aditivos frecuentes se enumeran en la tabla 28.2. Las dosis iniciales deben individualizarse teniendo en cuenta los antecedentes del paciente, pero generalmente consisten de 1/100 de la dosis máxima. Las pruebas de provocación deben realizarse con el consentimiento informado y en un entorno donde las reacciones graves puedan tratarse adecuadamente.

Conclusión

Solo se ha realizado un pequeño número de estudios clínicos bien diseñados en el área de la urticaria, el angioedema y la anafilaxia provocados por aditivos alimentarios. No se conoce la verdadera incidencia de estas reacciones, aunque parece que son relativamente infrecuentes, pese a las afirmaciones de la bibliografía más antigua sobre los aditivos (antes de 1990). La mayoría de los aditivos naturales (carmín, achiote y azafrán) contienen fuentes de proteínas que pueden producir reacciones de hipersensibilidad inmediata mediada por IgE directa. En el caso del carmín, la sensibilización puede producirse por la aplicación de cosméticos que contienen carmín, ya que se ha descrito la urticaria de contacto por este aditivo natural. En EE. UU., actualmente deben etiquetarse todos los alimentos que contienen carmín.

El caso de los mecanismos de hipersensibilidad inmediata parecidos en el grupo de aditivos sintéticos es menos convincente. Existe un número relativamente pequeño de informes de casos que describen reacciones mediadas por IgE a los sulfitos y los parabenos, en comparación con el número total de provocaciones positivas de las que existen informes. Aunque son infrecuentes, las reacciones a los parabenos mediadas por IgE pueden confundir la evaluación diagnóstica de la alergia a los anestésicos locales debido al uso de este conservante en los viales multidosis de estos fármacos.

En términos de la urticaria crónica, ahora está muy aceptado que muchos casos de UICA tienen una base autoinmunitaria, como se demuestra por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra el receptor de IgE y/o la propia IgE, o están asociados a otros síndromes autoinmunitarios, principalmente la autoinmunidad tiroidea [79]. La mayoría de los estudios que han intentado relacionar los aditivos alimentarios o farmacológicos con las causas y/o el empeoramiento de este trastorno estaban mal diseñados. Las evidencias emergentes parecen refutar la idea previa de que estos aditivos se asocian con frecuencia a la urticaria crónica. En el texto se revisan las directrices para realizar las pruebas de provocación con aditivos en la UICA, así como en pacientes con urticaria/angioedema episódicos. Es necesario realizar más estudios bien diseñados sobre la urticaria, el angioedema y la anafilaxia provocados por aditivos antes de que puedan evolucionar otros parámetros prácticos más completos.

Bibliografía

1. Collins-Williams C. Intolerance to additives. *Ann Allergy*. 1983;51(2 Pt. 2):315–316.
2. Marmion DM. Handbook of U.S. Colorants. *Wiley-Interscience*. 1991:573.
3. Chung K, Baker JR, Baldwin JL, Chou A. Identification of carmine allergens among three carmine allergy patients. *Allergy*. 2001;56(1):73–77.
4. Revan VB, Gold B, Baldwin JL. Annatto experience with skin testing at a university allergy clinic. Presented at American College Allergy, Asthma, and Immunology Annual Meeting, Abstract P-70, November 2001.
5. Prenner BM, Stevens JJ. Anaphylaxis after ingestion of sodium bisulfite. *Ann Allergy*. 1976;37(3):180–182.
6. Yang WH, Purchase EC, Rivington RN. Positive skin tests and Prausnitz-Küstner reactions in metabisulfite-sensitive subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78(3 Pt. 1):443–449.
7. Nagel JE, Fuscaldo JT, Fireman P. Paraben allergy. *J Am Med Assoc*. 1977;237(15):1594–1595.
8. Aldrete JA. Allergy to local anesthetics. *J Am Med Assoc*. 1969;209(1):113.
9. Michils A, Vandermoten G, Duchateau J, Yernault JC. Anaphylaxis with sodium benzoate. *Lancet*. 1991;337(8754):1424–1425.
10. Warrington RJ, Sauder PJ, McPhillips S. Cell-mediated immune responses to artificial food additives in chronic urticaria. *Clin Allergy*. 1986;16(6):527–533.
11. Valverde E, Vich JM, García-Calderón JV, García-Calderón PA. In vitro stimulation of lymphocytes in patients with chronic urticaria induced by additives and food. *Clin Allergy*. 1980;10(6):691–698.
12. Juhlin L, Michaëlsson G, Zetterström O. Urticaria and asthma induced by food-and-drug additives in patients with aspirin hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1972;50(2):92–98.
13. Michaëlsson G, Juhlin L. Urticaria induced by preservatives and dye additives in food and drugs. *Br J Dermatol*. 1973;88(6):525–532.
14. Ros AM, Juhlin L, Michaëlsson G. A follow-up study of patients with recurrent urticaria and hypersensitivity to aspirin, benzoates and azo dyes. *Br J Dermatol*. 1976;95(1):19–24.
15. Settipane GA, Pudupakkam RK. Aspirin intolerance III. Subtypes, familial occurrence, and cross-reactivity with tartrazine. *J Allergy Clin Immunol*. 1975;56(3):215–221.
16. Settipane GA, Chafee FH, Postman IM, et al. Significance of tartrazine sensitivity in chronic urticaria of unknown etiology. *J Allergy Clin Immunol*. 1976;57(6):541–546.

17. Stevenson DD, Simon RA, Lumry WR, Mathison DA. Adverse reactions to tartrazine. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78(1 Pt. 2):182–191.
18. Bakke JL, Lawrence N, Bennett J, Robinson S, Bowers CY. Late endocrine effects of administering monosodium glutamate to neonatal rats. *Neuroendocrinology*. 1978;26(4):220–228.
19. Allen DH, Van Nunen S, Loblay R, Clarke L, Swain A. Adverse reactions to foods. *Med J Aust*. 1984;141(5 Suppl.):S37–S42.
20. Casale TB, Sampson HA, Hanifin J, et al. Guide to physical urticarias. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82(5 Pt. 1):758–763.
21. Zimmermann RE, Czarnetzki BM. Changes in the coagulation system during pseudoallergic anaphylactoid reactions to drugs and food additives. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1986;81(4):375–377.
22. Mathison D, Lumry W, Stevenson D, Curd J. Aspirin in chronic urticaria and/or angioedema. Studies of sensitivity and desensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;69:135.
23. Kumagai M, Nagano M, Suzuki H, Kawana S. Effects of stress memory by fear conditioning on nerve-mast cell circuit in skin. *J Dermatol*. 2011;38(6):553–561.
24. Malhotra SK, Mehta V. Role of stressful life events in induction or exacerbation of psoriasis and chronic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74(6):594–599.
25. FDA. (2011) Color Additives. US Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition. http://www.fda.gov/ForIndustry/ColorAdditives/; last accessed August 2013.
26. Murdoch RD, Pollock I, Young E, Lessof MH. Food additive-induced urticaria: studies of mediator release during provocation tests. *J R Coll Physicians Lond*. 1987;21(4):262–266.
27. Pestana S, Moreira M, Olej B. Safety of ingestion of yellow tartrazine by double-blind placebo controlled challenge in 26 atopic adults. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010;38(3):142–146.
28. Clayton DE, Busse W. Anaphylaxis to wine. *Clin Allergy*. 1980;10(3):341–343.
29. Habenicht H, Preuss L, Lovell RG. Sensitivity to ingested metabisulfites: cause of bronchospasm and urticaria. *Immunol Allergy Pract*. 1983;5:243–245.
30. Belchi-Hernandez J, Florido-Lopez JF, Estrada-Rodriguez JL, Martinez-Alzamora F, Lopez-Serrano C, Ojeda-Casas JA. Sulfite-induced urticaria. *Ann Allergy*. 1993;71(3):230–232.
31. Schwartz HJ. Sensitivity to ingested metabisulfite: variations in clinical presentation. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;71(5):487–489.
32. Schwartz HJ, Sher TH. Bisulfite sensitivity manifesting as allergy to local dental anesthesia. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;75(4):525–527.
33. Wüthrich B, Kägi MK, Hafner J. Disulfite-induced acute intermittent urticaria with vasculitis. *Dermatology (Basel)*. 1993;187(4):290–292.

34. Sonin L, Patterson R. Metabisulfite challenge in patients with idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;75(1 Pt. 1):67–69.
35. Meggs W, Atkins F, Wright I. Sulfite challenges in patients with systematic mastocytosis or unexplained anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;75:144.
36. Stricker WE, Anorve-Lopez E, Reed CE. Food skin testing in patients with idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;77(3):516–519.
37. Simon R, Bosso J, Daffern R, Ward B. Prevalence of sensitivity to food/drug additives in patients with chronic idiopathic urticaria/angioedema (CIUA). *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:S154–S155.
38. Sokol WN, Hydick IB. Nasal congestion, urticaria, and angioedema caused by an IgE-mediated reaction to sodium metabisulfite. *Ann Allergy*. 1990;65(3):233–238.
39. García-Ortega P, Scorza E, Teniente A. Basophil activation test in the diagnosis of sulphite-induced immediate urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(4):688: author reply 689-690.
40. Sprenger JD, Altman LC, Marshall SG, Pierson WE, Koenig JQ. Studies of neutrophil chemotactic factor of anaphylaxis in metabisulfite sensitivity. *Ann Allergy*. 1989;62(2):117–121.
41. Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Sodium benzoate-induced repeated episodes of acute urticaria/angio-oedema: randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2004;151(4):898–902.
42. Macy E, Schatz M, Zeiger R. Methylparaben immediate hypersensitivity is a rare cause of false positive local anesthetic provocative dose testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:S149.
43. Baad-Hansen L, Cairns B, Ernberg M, Svensson P. Effect of systemic monosodium glutamate (MSG) on headache and pericranial muscle sensitivity. *Cephalalgia*. 2010;30(1):68–76.
44. Squire EN. Angio-oedema and monosodium glutamate. *Lancet*. 1987;1(8539):988.
45. Geha RS, Beiser A, Ren C, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, multiple-challenge evaluation of reported reactions to monosodium glutamate. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(5):973–980.
46. Stritzler C, Oddo DC. Acute urticaria caused by sensitivity to saccharine. *NY State J Med*. 1955;55(23):3479.
47. Kulczycki A. Aspartame-induced urticaria. *Ann Intern Med*. 1986;104(2):207–208.
48. Geha R, Buckley CE, Greenberger P, et al. Aspartame is no more likely than placebo to cause urticaria/angioedema: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92(4):513–520.
49. Simon RA. Adverse reactions to food additives. *N Engl Reg Allergy Proc*. 1986;7(6):533–542.

50. Hawkins CA, Katelaris CH. Nitrate anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;85(1):74–76.
51. Nish WA, Whisman BA, Goetz DW, Ramirez DA. Anaphylaxis to annatto dye: a case report. *Ann Allergy*. 1991;66(2):129–131.
52. 21 CFR 73.100 (d)(2).
53. 21 CFR 101.22(k)(2).
54. Acero S, Taber AI, Alvarez MJ, Garcia BE, Olaguibel JM, Moneo I. Occupational asthma and food allergy due to carmine. *Allergy*. 1998;53(9):897–901.
55. Baldwin JL, Chou AH, Solomon WR. Popsicle-induced anaphylaxis due to carmine dye allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;79(5):415–419.
56. Wüthrich B, Kägi MK, Stücker W. Anaphylactic reactions to ingested carmine (E120). *Allergy*. 1997;52(11):1133–1137.
57. Greenhawt M, McMorris M, Baldwin J. Carmine hypersensitivity masquerading as azithromycin hypersensitivity. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30(1):95–101.
58. Liippo J, Lammintausta K. Allergy to carmine red (E120) is not dependent on concurrent mite allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;150(2):179–183.
59. Wüthrich B, Schmid-Grendelmeyer P, Lundberg M. Anaphylaxis to saffron. *Allergy*. 1997;52(4):476–477.
60. Hegde VL, Venkatesh YP. Anaphylaxis to excipient mannitol: evidence for an immunoglobulin E-mediated mechanism. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(10):1602–1609.
61. Doeglas HM. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias. *Br J Dermatol*. 1975;93(2):135–144.
62. Thune P, Granholt A. Provocation tests with antiphlogistica and food additives in recurrent urticaria. *Dermatologica*. 1975;151(6):360–367.
63. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol*. 1981;104(4):369–381.
64. Supramaniam G, Warner JO. Artificial food additive intolerance in patients with angio-oedema and urticaria. *Lancet*. 1986;2(8512):907–909.
65. Genton C, Frei PC, Pécoud A. Value of oral provocation tests to aspirin and food additives in the routine investigation of asthma and chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;76(1):40–45.
66. Malanin G, Kalimo K. The results of skin testing with food additives and the effect of an elimination diet in chronic and recurrent urticaria and recurrent angioedema. *Clin Exp Allergy*. 1989;19(5):539–543.
67. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, et al. Food-additive-induced urticaria: a survey of 838 patients with recurrent chronic idiopathic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;138(3):235–242.
68. Ortolani C, Pastorello E, Fontana A, et al. Chemicals and drugs as

triggers of food-associated disorder. *Ann Allergy*. 1988;60(4):358–366.
69. Ortolani C, Pastorello E, Luraghi MT, Torre Della F, Bellani M, Zanussi C. Diagnosis of intolerance to food additives. *Ann Allergy*. 1984;53(6 Pt. 2):587–591.
70. Hannuksela M, Lahti A. Peroral challenge tests with food additives in urticaria and atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 1986;25(3):178–180.
71. Kellett J, August P, Beck MH. Double-blind challenge tests with food additives in chronic urticaria. *Br J Dermatol*. 1984;111(s26):32.
72. Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy*. 1992;69(1):61–65.
73. Goodman DL, McDonnell JT, Nelson HS, Vaughan TR, Weber RW. Chronic urticaria exacerbated by the antioxidant food preservatives, butylated hydroxyanisole (BHA) and butylated hydroxytoluene (BHT). *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86(4 Pt. 1):570–575.
74. Yamaki K, Taneda S, Yanagisawa R, Inoue K-I, Takano H, Yoshino S. Enhancement of allergic responses in vivo and in vitro by butylated hydroxytoluene. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007;223(2):164–172.
75. Asero R. Chronic generalized pruritus caused by nitrate intolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(5):1110–1111.
76. Rudzki E, Czubalski K, Grzywa Z. Detection of urticaria with food additives intolerance by means of diet. *Dermatologica*. 1980;161(1):57–62.
77. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy*. 2010;65(1):78–83.
78. Gibson A, Clancy R. Management of chronic idiopathic urticaria by the identification and exclusion of dietary factors. *Clin Allergy*. 1980;10(6):699–704.
79. Kaplan AP, Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med*. 2002;346(3):175–179.
80. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2006;61(3):316–320.
81. Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, Maurer M, Saini SS. Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(1):20–24.

29

Sulfitos

Steve L. Taylor[1]

Robert K. Bush[2]

Julie A. Nordlee[1]

[1] *Food Allergy Research and Resource Program, Department of Food Science and Technology, University of Nebraska, Lincoln, NE, USA*

[2] *Division of Allergy, Immunology, Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Department of Medicine, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, WI, USA*

Conceptos clave

- Los sulfitos se utilizan con frecuencia como aditivos alimentarios y farmacológicos.
- Se ha documentado que la ingestión de residuos de sulfito desencadena reacciones asmáticas en personas hipersensibles.
- El asma provocada por los sulfitos se produce en menos del 5% de los individuos asmáticos, y los que tienen asma grave y persistente tienen más riesgo.
- El diagnóstico del asma provocada por los sulfitos se realiza mejor mediante provocación alimentaria oral ciega con evaluación de la función pulmonar.
- En EE. UU., las normas de etiquetado alertan a las personas hipersensibles a los sulfitos de la presencia de sulfitos en los alimentos, que entonces deben ser evitados.

Introducción

Los sulfitos o los agentes sulfitantes son el dióxido de azufre (SO_2), el ácido sulfuroso (H_2SO_3) y cualquiera de las distintas sales de sulfito inorgánicas que pueden liberar SO_2 en sus condiciones de uso. Las sales de sulfito inorgánicas son el metabisulfito de sodio y de potasio ($Na_2S_2O_5$, $K_2S_2O_5$), el bisulfito de sodio y de potasio ($NaHSO_3$, $KHSO_3$), y el sulfito de sodio y de potasio (Na_2SO_3, K_2SO_3). Los sulfitos tienen una larga historia de uso como ingredientes alimentarios, aunque en EE. UU. no está permitido el uso de sulfito de potasio y de ácido sulfuroso en los alimentos [1]. Los sulfitos se encuentran de forma natural en muchos alimentos, especialmente los alimentos fermentados, como los vinos [1]. Además, los sulfitos se han utilizado mucho como ingredientes en productos farmacéuticos [2,3].

Durante los últimos 30 años han surgido preguntas sobre la seguridad del uso continuado de sulfitos en los alimentos y los fármacos. Estas cuestiones se expresaron por primera vez en 1981 después de las observaciones independientes de David Allen en Australia, y Donald Stevenson y Ronald Simon en EE. UU., sobre la participación de los sulfitos en el desencadenamiento de reacciones asmáticas en algunos individuos sensibles [4-6]. Ahora es evidente que la hipersensibilidad a los sulfitos afecta solo a un pequeño subgrupo de la población asmática [6-8]. Pero el problema persiste, porque el asma provocada por los sulfitos puede ser grave, incluso potencialmente mortal, en algunas personas hipersensibles. En consecuencia, el uso de los sulfitos en los alimentos y los fármacos ha cambiado considerablemente en los últimos años. Los sulfitos se han sustituido en algunos productos, las concentraciones se han reducido en los demás y la búsqueda de alternativas eficaces continúa. Las regulaciones federales han restringido el uso de sulfitos en determinados productos alimentarios en EE. UU.

Manifestaciones clínicas de la hipersensibilidad a los sulfitos

Se han atribuido una gran cantidad de reacciones adversas a los agentes sulfitantes, como asma, anafilaxia, urticaria, diarrea, dolor abdominal y cólicos, náuseas y vómitos, prurito, angioedema localizado, dificultad para la deglución, debilidad, cefalea, dolor torácico, pérdida del conocimiento, «cambio de la temperatura corporal», «cambio de la frecuencia cardíaca» y exantema cutáneo inespecífico. Con la notable excepción de la participación de los sulfitos en el asma, no se ha confirmado del todo la función causal de los sulfitos en estos trastornos. En los individuos sanos, parece que la exposición a los agentes sulfitantes supone poco riesgo. Los estudios de toxicidad en voluntarios sanos demostraron que la ingestión de 400 mg de sulfitos al día durante 25 días no tuvo ningún efecto adverso [9].

Respuestas no asmáticas a la exposición alimentaria oral a los sulfitos

Varios autores han indicado reacciones adversas que afectan a varios sistemas orgánicos después de la exposición alimentaria oral a los sulfitos, pero, en su mayor parte, estos efectos no han sido corroborados en estudios de provocación doble ciegos, controlados con placebo (DCCP). En un informe preliminar, Flaherty et al. [10] presentaron a un paciente que parecía tener hepatotoxicidad, que se manifestaba por cambios en las pruebas de la función hepática, después de la provocación con metabisulfito de potasio. Meggs et al. [11] no pudieron demostrar ninguna función de los sulfitos en ocho personas con mastocitosis sistémica. Schwartz [12] describió a dos sujetos no asmáticos que desarrollaron molestias abdominales e hipotensión asociadas a la provocación alimentaria oral con metabisulfito de potasio. Sin embargo, las provocaciones controladas con placebo fueron negativas.

Los sulfitos también se han considerado posibles factores etiológicos de la rinitis persistente [13]. La función de los sulfitos se evaluó en un grupo de 226 pacientes con rinitis persistente utilizando provocaciones DCCP después de 1 mes con una dieta sin aditivos. Las provocaciones hasta con 20 mg de metabisulfito de sodio provocaron síntomas tanto objetivos (estornudos, rinorrea) como subjetivos (obstrucción nasal y picor) en seis de las 20 personas que habían informado de que su rinitis había mejorado con la dieta libre de aditivos [13]. En esos seis sujetos también se observó una disminución ≥ 20% de la tasa del flujo inspiratorio nasal máximo [13].

Se han observado reacciones adversas cutáneas que indican respuestas de hipersensibilidad, pero solo se han confirmado mediante pruebas de provocación en unos pocos casos individuales aislados. Epstein [14] describió a un paciente que desarrolló hipersensibilidad de contacto, confirmada

mediante la prueba de parche apropiada, a través de la exposición a agentes sulfitantes utilizados en un restaurante. Posteriormente se han descrito otros casos de hipersensibilidad de contacto laboral a los sulfitos [15,16]. Se ha observado que la ingestión de sulfitos provoca urticaria en muy pocos casos, confirmados con provocaciones DCCP [17], provocaciones simple ciegas [18,19] o provocaciones abiertas [20]; en otros casos, las respuestas de urticaria no se confirmaron mediante provocación alimentaria oral [21]. Se observó angioedema atribuible a la ingestión de agentes sulfitantes en dos de estos pacientes, pero solo se confirmó la urticaria mediante provocación abierta con metabisulfito de potasio [20]. Wuthrich [18] realizó provocaciones simple ciegas, controladas con placebo, con bisulfito de sodio en 245 pacientes con sospecha de hipersensibilidad a los sulfitos. Cincuenta y siete (15%) de las provocaciones fueron positivas, entre ellas 17 en pacientes con urticaria/angioedema, siete en pacientes con rinitis y cinco en pacientes con reacciones a los anestésicos locales. Wuthrich et al. [19] informaron de un caso de urticaria aguda intermitente con vasculitis asociada causada por sulfitos según una provocación simple ciega, controlada con placebo. Huang y Fraser [22] presentaron a un individuo que desarrolló prurito palmar y plantar, urticaria generalizada, edema laríngeo y dolor abdominal grave con diarrea fulminante después de ingerir agentes sulfitantes. En una provocación controlada con un anestésico local que contenía 0,9 μg de metabisulfito de sodio, el paciente experimentó prurito palmar, pero no urticaria generalizada. Yao y Bloomberg [23] identificaron a un único paciente con urticaria que se produjo unas pocas horas después de la provocación alimentaria oral con una dosis acumulada de 390 mg de metabisulfito de sodio. Los sulfitos también se han relacionado en ocasiones con el empeoramiento de la urticaria crónica, y en el estudio más grande participaron 36 sujetos [24]. Sin embargo, los estudios de la urticaria crónica suelen complicarse por el estado subyacente y el progreso de la urticaria que se produce cuando se suspenden los fármacos durante las pruebas de provocación. No se ha aclarado el mecanismo toxicológico que interviene en estas reacciones cutáneas.

Se han descrito episodios de tipo anafiláctico en varias personas, aunque solo se han realizado pruebas de confirmación apropiadas en algunos casos. Prenner y Stevens [25] describieron a un individuo no asmático que desarrolló urticaria, prurito y angioedema después de consumir alimentos con sulfitos en un restaurante. Se realizó una provocación simple ciega, no controlada con placebo, con metabisulfito de sodio. Algunos de los síntomas (náuseas, tos, eritema cutáneo) se reprodujeron durante esta provocación. Clayton y Busse [26] informaron de un paciente que sufrió anafilaxia después de beber vino. En una provocación abierta con vino se reprodujeron los síntomas de urticaria, angioedema e hipotensión. Aunque este paciente representa un posible caso de hipersensibilidad a los sulfitos, no se realizaron pruebas específicas con sulfitos, y en ese momento no se reconoció ninguna asociación con los agentes sulfitantes del vino.

Sokol y Hydick [27] identificaron un único caso de anafilaxia provocada

por sulfitos, que se presentó con urticaria, angioedema, congestión nasal e inflamación de los pólipos nasales, y se confirmó más tarde con pruebas de provocación alimentaria oral múltiples, simple ciegas, controladas con placebo. La prueba cutánea para los sulfitos fue positiva en este paciente, que tenía antecedentes de reacciones alimentarias similares, y sus basófilos pudieron liberar histamina tras la incubación con sulfitos. Yang et al. [28] describieron a tres pacientes con síntomas anafilácticos sistémicos (rinorrea con asma en uno, urticaria con asma en el segundo y solo asma en el tercero) que se confirmaron mediante provocación con sulfitos. Las pruebas cutáneas con sulfitos fueron positivas en los tres pacientes, y en dos de ellos la prueba Prausnitz-Küstner (PK) fue positiva. Una persona murió posteriormente, presuntamente después de consumir alimentos con sulfitos.

Se han realizado estudios para determinar si la hipersensibilidad a los agentes sulfitantes es una causa frecuente de anafilaxia idiopática o urticaria idiopática crónica [11,29-31]. Sonin y Patterson [29] realizaron provocaciones con metabisulfito de sodio en 12 individuos con anafilaxia idiopática, nueve de los cuales informaron de episodios asociados a comidas en restaurantes. Ninguno de los pacientes respondió a la prueba de provocación. También se realizaron pruebas de provocación a otro paciente con UIC y síntomas asociados a comer en un restaurante, pero tampoco reaccionó a la prueba de provocación. Meggs et al. [11] estudiaron a 25 pacientes con anafilaxia idiopática. Dos de ellos reaccionaron a una prueba de provocación simple ciega; después de repetir la provocación con sulfitos y un placebo, se descubrió que uno de estos pacientes no tenía hipersensibilidad a los sulfitos. Otro individuo parece que reaccionó a la provocación repetida y no al placebo. Sin embargo, la institución de una dieta sin sulfitos no tuvo efecto sobre los episodios posteriores de este paciente. En un informe preliminar sobre 65 adultos con UIC, ninguno reaccionó a los sulfitos cuando se realizaron las pruebas de provocación correctamente [30]. Utilizando una prueba rigurosa, ciega y controlada con placebo, y criterios objetivos para las reacciones positivas, Simon [31] no pudo demostrar una reacción positiva al metabisulfito en cápsulas (dosis máxima de 200 mg) en 75 pacientes con urticaria crónica y/o anafilaxia con antecedentes que indicaban hipersensibilidad a los sulfitos.

Así, aunque se han atribuido muchas reacciones adversas a los agentes sulfitantes, el riesgo parece ser más bien bajo para las personas no asmáticas. Las pruebas de provocación DCCP realizadas correctamente son necesarias para confirmar si la hipersensibilidad a los sulfitos es responsable de las reacciones adversas cuando existe la sospecha.

Reacciones adversas a los sulfitos a través de otras vías de exposición

Se han atribuido reacciones adversas sistémicas a la administración de agentes sulfitantes contenidos en productos farmacéuticos por vía

intravenosa, por inhalación y por otras vías. Un paciente asmático desarrolló insuficiencia respiratoria aguda que requirió ventilación mecánica mientras recibía un tratamiento broncodilatador con isoetarina [32]. Después, el paciente experimentó rubicundez eritematosa con urticaria tras la administración i.v. de metoclopramida que contenía un agente sulfitante. En la provocación alimentaria oral, controlada con placebo, con metabisulfito de sodio, este paciente desarrolló rubefacción sin urticaria, así como una disminución significativa de la función pulmonar. Jamieson et al. [33] realizaron una provocación por inhalación en un paciente con presunta hipersensibilidad a los sulfitos. Este individuo sufrió prurito intenso, hormigueo en la boca, náuseas, opresión en el pecho y una sensación de muerte inminente. Sin embargo, no se realizó una provocación con placebo. Al parecer, la exposición cutánea a los sulfitos puede, en ocasiones muy infrecuentes, provocar reacciones de hipersensibilidad de contacto [14-16]. Schmidt et al. [34] postularon que los agentes sulfitantes pudieron haber causado la aparición de una arritmia cardíaca en un paciente al que se le administró dexametasona intravenosa, pero esta relación nunca se confirmó mediante una provocación adecuada. Hallaby y Mattocks [35] atribuyeron la intoxicación del sistema nervioso central a la absorción de bisulfito de sodio a partir de soluciones de diálisis peritoneal. Wang et al. [36] describieron a ocho pacientes que desarrollaron defectos neurológicos crónicos después de recibir un fármaco para anestesia epidural que contenía bisulfito de sodio como conservante. Usando un modelo animal, demostraron que el agente sulfitante producía un defecto similar. No se sabe si la manifestación clínica en los seres humanos fue directamente atribuible al bisulfito de sodio.

Respuestas asmáticas a la exposición a los sulfitos a través de alimentos y fármacos

Aunque los agentes sulfitantes desempeñan una función muy limitada y algo polémica en la causalidad de las reacciones adversas no asmáticas, su función en la causalidad del broncoespasmo y el asma grave se ha establecido mejor. Kochen [37] fue uno de los primeros en indicar que la ingestión de alimentos con sulfitos puede causar broncoespasmo. Describió a un niño con asma leve que repetidamente experimentaba tos, disnea y sibilancias cuando consumía frutas deshidratadas tratadas con dióxido de azufre envasadas en bolsas de plástico selladas herméticamente. Sin embargo, no se realizaron estudios de provocación directos para confirmar esta observación. Las provocaciones con dosis única, abiertas, no controladas con placebo, realizadas en un grupo de asmáticos por Freedman [38,39], indican que los agentes sulfitantes podrían desencadenar el asma. Ocho de 14 sujetos con antecedentes de sibilancias tras el consumo de bebidas de naranja con sulfitos sufrieron cambios de la función pulmonar tras la administración de una solución ácida que contenía 100 ppm (100 mg/l) de metabisulfito de sodio.

La función de la hipersensibilidad a los sulfitos en el asma se reconoció

mucho más después de los informes de Stevenson y Simon [5], y Baker et al. [4]. Los estudios iniciales de Stevenson y Simon [5] demostraron que las provocaciones alimentarias orales controladas con placebo, con metabisulfito de potasio, podían producir cambios significativos en la función pulmonar en algunos asmáticos. Sus primeros sujetos tenían asma grave y persistente. Además de la respuesta asmática, estos individuos experimentaron rubefacción, hormigueo y sensación de desmayo después de las provocaciones con sulfitos. Baker et al. [4] demostraron que la ingestión oral y la administración intravenosa de sulfitos pudieron causar broncoconstricción significativa hasta llegar a parada respiratoria en dos individuos con asma grave y persistente.

La exposición a los agentes sulfitantes puede producirse a través de la ingestión y por otras vías. El dióxido de azufre que se genera a partir de los alimentos y los fármacos sulfitados puede inhalarse. Werth [40] describió a un individuo asmático que desarrolló sibilancias, rubefacción y sudoración tras la inhalación de los vapores liberados de una bolsa de albaricoques secos. El paciente no respondió a la ingestión de metabisulfito en forma de cápsula, pero reaccionó a la inhalación de metabisulfito nebulizado en agua destilada. En los informes se han descrito varios pacientes que sufrieron respuestas paradójicas a la inhalación de soluciones broncodilatadoras. Koepke et al. [41,42] demostraron que el bisulfito de sodio utilizado como conservante en soluciones broncodilatadoras era capaz de producir broncoconstricción. Otros estudios de este grupo [43] confirmaron que la concentración de metabisulfito contenida en soluciones broncodilatadoras podría generar 0,8-1,2 ppm de dióxido de azufre. Cuatro de 10 sujetos con resultados negativos cuando se realizó la provocación con cápsulas de metabisulfito reaccionaron tras la inhalación, mientras que 10 controles no asmáticos no respondieron.

Además de responder a los agentes sulfitantes administrados por vía intravenosa, oral o por inhalación, los pacientes pueden responder a su aplicación tópica. Schwartz y Sher [44] observaron a una persona que experimentó una disminución del 25% del FEV_1 después de la aplicación de una gota de una solución de 0,75 mg/ml de metabisulfito de potasio en el ojo. Este paciente había experimentado previamente episodios de broncoconstricción debido al uso de gotas oculares para el tratamiento del glaucoma que contenían conservantes sulfitos.

Los sujetos asmáticos pueden desarrollar broncoconstricción en respuesta a una amplia variedad de estímulos. Curiosamente, se describió a un paciente [45] que no respondía a los factores desencadenantes típicos de la broncoconstricción, como la inhalación de metacolina y la hiperventilación con aire frío, pero que, sin embargo, experimentó un aumento de la resistencia de las vías respiratorias y una disminución de la conductancia específica de las vías respiratorias después de la provocación alimentaria oral con metabisulfito de potasio. Todavía no se conoce la importancia de esta respuesta, ya que no se observaron cambios en otros parámetros de la función pulmonar, como el FEV_1.

Se ha confirmado la posibilidad de que se produzcan reacciones mortales debido a la exposición a los sulfitos [28,46]. En muchos casos, los individuos que supuestamente murieron debido a una reacción adversa provocada por sulfitos no se habían sometido a pruebas de provocación diagnósticas adecuadas. No obstante, los investigadores competentes observaron que pueden producirse broncoconstricción grave, hipotensión y pérdida de la conciencia, lo que demuestra la posibilidad de que se produzcan reacciones mortales en algunas personas, en particular en las que tienen asma grave y persistente.

Prevalencia

Poblaciones de adultos

La prevalencia de las reacciones adversas a los sulfitos no se conoce con precisión. Aunque se ha intentado establecer la prevalencia de la hipersensibilidad a los sulfitos en los pacientes asmáticos, las características de la población estudiada y el uso de varios métodos de provocación diferentes en estos estudios han dado lugar a cierta incertidumbre con respecto a las estimaciones de la prevalencia. Las estimaciones actuales van del 3 al 10% de los asmáticos [7]. Simon et al. [47] analizaron la prevalencia de la hipersensibilidad al metabisulfito ingerido en un grupo de 61 adultos asmáticos. Ninguno indicó antecedentes de hipersensibilidad a los sulfitos. Después de realizar provocaciones con cápsulas y soluciones de metabisulfito de potasio, se realizó una provocación controlada con placebo para confirmar las respuestas positivas. Cinco de los 61 pacientes (8,2%) experimentaron una disminución del 25% o más del FEV_1 tras la provocación.

Koepke y Selner [48] realizaron provocaciones abiertas con metabisulfito de sodio en 15 adultos con antecedentes de asma después de la ingestión de alimentos y bebidas con sulfitos. En uno de los 15 pacientes (7%) se produjo una disminución del FEV_1 del 28%; no se realizó una prueba de provocación de confirmación. En un estudio más grande realizado por Buckley et al. [49], 134 pacientes se sometieron a pruebas de provocación simple ciegas con cápsulas de metabisulfito de potasio. Se sospechaba que el 4,6% de estos sujetos tenían hipersensibilidad a los sulfitos. En estos tres estudios, la población consistió en una gran proporción de pacientes con asma grave y persistente que necesitaban esteroides orales para el tratamiento y que estaban siendo tratados en centros de referencia principales, aunque también se diagnosticó hipersensibilidad a los sulfitos en varios asmáticos leves [6]. Por lo tanto, es posible que la prevalencia estimada a partir de estos estudios no sea aplicable a la población asmática en conjunto. Wuthrich [18] realizó pruebas de provocación a 87 asmáticos en los que se sospechaba hipersensibilidad a los sulfitos con cápsulas que contenían bisulfito de sodio (dosis de 5-200 mg). Quince de los 87 asmáticos (17,2%) reaccionaron a estas provocaciones con sulfitos, pero no se determinó la proporción de pacientes con asma grave y persistente en esta población de estudio. Debido a que los sujetos se seleccionaron por su presunta hipersensibilidad a los sulfitos, los resultados de este estudio no pueden utilizarse para evaluar la prevalencia de la hipersensibilidad a los sulfitos en la población general de asmáticos.

En el mayor estudio realizado hasta la fecha, Bush et al. [7] realizaron provocaciones con cápsulas y soluciones neutras de sulfitos en 203 adultos asmáticos. Ninguno se seleccionó por sus antecedentes de hipersensibilidad a los sulfitos. De estos pacientes, 120 no estaban recibiendo corticoesteroides orales, mientras que 83 sí. De los pacientes que no recibían esteroides orales,

solo uno experimentó una disminución del 20% o más del FEV_1 después de las provocaciones simple ciega y doble ciega de confirmación. Los pacientes que recibían esteroides orales tuvieron una mayor tasa de respuesta, que se estimó aproximadamente en el 8,4%. La prevalencia en la población asmática en conjunto fue de menos del 3,9%, y parece que los pacientes con asma grave y persistente se enfrentan al mayor riesgo.

Población pediátrica

En los niños se han realizado estudios limitados. Towns y Mellis [50] evaluaron a 29 niños con edades de entre 5,5 y 14 años, con asma de moderada a grave. Siete sujetos tenían antecedentes que indicaban hipersensibilidad a los sulfitos. El primer día se realizaron provocaciones con un placebo y el segundo día se administró secuencialmente metabisulfito de sodio en cápsulas y en forma de solución. En 19 de 29 sujetos disminuyó la velocidad del flujo espiratorio máximo del 23 al 72%, mientras que el placebo no afectó a la velocidad del flujo espiratorio máximo o disminuyó un 19%. Cuando se consideró que una disminución del 20% de la velocidad del flujo espiratorio máximo era una respuesta positiva, el 66% de estos niños eran hipersensibles a los sulfitos. Posteriormente, se dieron instrucciones a estos pacientes para que evitaran los alimentos con sulfitos durante 3 meses. No se produjo una mejoría global significativa del asma en estos pacientes como resultado de esta dieta de evitación.

Friedman y Easton [51] estudiaron a 51 niños con edades de entre 5 y 17 años. En 18 de 51 (36%) se observó una disminución del 20% o más del FEV_1 cuando se realizó una prueba de provocación con una solución ácida de metabisulfito de potasio, aunque solo uno respondió a una prueba de provocación con un placebo. Aparentemente, la gravedad del asma no se relacionó con la probabilidad de una provocación con sulfitos positiva. Steinman et al. [52] evaluaron a 37 niños asmáticos y determinaron que ocho (22%) respondieron a las pruebas de provocación doble ciegas, con zumo de manzana con sulfitos, con una disminución del 20% o más del FEV_1. Consideraron que otros ocho niños experimentaron una reacción a los sulfitos cuando el criterio de una reacción positiva se cambió a una disminución del 10% o más del FEV_1. En contraste, en un estudio realizado por Boner et al. [53], estos determinaron que solo cuatro de 56 niños asmáticos (7%) respondieron a las provocaciones simple ciegas con sulfito en cápsulas y/o soluciones. Además, los individuos hipersensibles a los sulfitos no mostraron otros cambios de la reactividad bronquial cuando se evaluó mediante provocaciones con metacolina realizadas después de las reacciones a los sulfitos. En este estudio, una respuesta positiva se definió como una disminución del 20% del FEV_1.

Todavía no se ha establecido de forma definitiva si la hipersensibilidad a los sulfitos es realmente más frecuente en los niños. Las diferencias de los métodos de provocación (cápsulas frente a soluciones bebibles ácidas)

pueden explicar la aparente observación de una mayor prevalencia en los niños asmáticos. No obstante, la prevalencia global de la hipersensibilidad a los sulfitos, especialmente en los adultos asmáticos, es pequeña, pero significativa. Parece que los que tienen asma grave y persistente, en particular los asmáticos adultos, tienen mayor riesgo.

Mecanismos

Todavía no se conocen los mecanismos de la hipersensibilidad a los sulfitos. Se han planteado varias hipótesis sobre los mecanismos posibles, dependiendo de la vía de exposición. Se sabe que los asmáticos responden con broncoconstricción significativa cuando inhalan menos de 1 ppm de dióxido de azufre [54]. Fine et al. [55] demostraron que se produjo broncoconstricción en los asmáticos que inhalaron dióxido de azufre y bisulfito (HSO_3^-), pero no sulfito ($SO_3^=$). La alteración del pH de las vías respiratorias por sí misma no causó broncoconstricción. Por lo tanto, los asmáticos pueden responder de forma diferente a las diversas formas iónicas de los sulfitos que dependen del pH. Algunos asmáticos también responden a la provocación alimentaria oral y por inhalación con sulfitos, aunque la inhalación parece más adecuada para producir una respuesta broncoconstrictora [56]. Sin embargo, la inhalación de dióxido de azufre o de sulfitos diferentes puede que no sea toda la explicación. Field et al. [57] realizaron pruebas de provocación a 15 individuos con concentraciones crecientes de gas SO_2 o con una solución de metabisulfito. Los 15 sujetos reaccionaron a la solución de metabisulfito y 14 de los 15 reaccionaron al SO_2 inhalado con una disminución del 20% o más del FEV_1. Estos investigadores llegaron a la conclusión de que la producción de gas SO_2 no puede explicar del todo el asma provocado por los sulfitos [57].

Se ha observado una variabilidad considerable de las respuestas a las provocaciones con cápsulas y bebidas ácidas con agentes sulfitantes [58]. Cuando las provocaciones se repitieron varias veces, el mismo grupo de personas no experimentó broncoconstricción siempre. Esta variabilidad puede dar algunas pistas para comprender el mecanismo del asma provocada por los sulfitos.

Inhalación durante la deglución

En un estudio de 10 sujetos con asma e hipersensibilidad a los sulfitos, Delohery et al. [59] demostraron que todos los sujetos reaccionaron a una solución ácida de metabisulfito cuando se les administró como un enjuague bucal o la tragaron. Sin embargo, ninguno de estos sujetos reaccionó cuando el metabisulfito se instiló a través de una sonda nasogástrica. En estos mismos individuos no se produjeron cambios de la función pulmonar cuando contuvieron la respiración mientras tragaban la solución. Un grupo de control de 10 personas sin asma ni hipersensibilidad a los sulfitos no mostró ninguna respuesta tras la provocación con el enjuague bucal o la deglución. Delohery et al. [59] desarrollaron la hipótesis de que algunos individuos responden a estas formas de provocación porque inhalan dióxido de azufre durante el proceso de deglución.

Relación con hiperreactividad de las vías respiratorias

Debido a que los asmáticos responden a diversos estímulos (irritantes de las vías respiratorias) en concentraciones más bajas que los individuos sanos (es decir, muestran hiperreactividad de las vías respiratorias), se ha intentado relacionar la hipersensibilidad a los sulfitos con la capacidad de respuesta de las vías respiratorias a la histamina y la metacolina. No se ha establecido esta asociación [59,60]. Por ejemplo, investigadores australianos [57] no pudieron demostrar una relación entre el grado de respuesta de las vías respiratorias a la histamina inhalada y la presencia de hipersensibilidad a los sulfitos.

En estudios en seres humanos, los intentos de bloquear el efecto del metabisulfito con sustancias como el ácido acetilsalicílico lisina inhalado, la indometacina inhalada y el salicilato de sodio inhalado demostraron un ligero efecto protector que indica una posible función de las prostaglandinas en el mecanismo de la hipersensibilidad a los sulfitos [61]. Además, los antagonistas del receptor de leucotrienos atenúan la broncoconstricción producida por el SO_2, lo que significa que la liberación de leucotrienos también puede intervenir [62]. Se demostró que la administración del inhibidor de la endopeptidasa neutra, el tiorfano, mejora la respuesta de las vías respiratorias a la provocación con metabisulfito de sodio inhalado en los individuos sanos [63]. Este estudio indica que las taquicininas pueden desempeñar una función en la broncoconstricción provocada por el metabisulfito [63]. Este mecanismo también se apoya en las observaciones realizadas en los cobayas de que los nervios sensitivos sensibles a la capsaicina participan en la broncoconstricción provocada por los sulfitos [64]. También se ha observado que la inhalación de sulfato de magnesio inhibe ligeramente la broncoconstricción provocada por el metabisulfito inhalado, pero no se conoce el mecanismo [65].

Se ha demostrado resistencia a una serie de estímulos broncoconstrictores indirectos, como el metabisulfito. Se ha investigado la producción de óxido nítrico como una posible explicación de la resistencia en sujetos asmáticos sometidos a una provocación con metabisulfito inhalado [66]. El bloqueo del óxido nítrico (NO) no tuvo ningún efecto sobre la respuesta al metabisulfito *per se* o sobre el proceso refractario, lo que indica que el NO no participa en la broncoconstricción provocada por el metabisulfito.

Otros modelos animales demostraron que la aplicación de metabisulfito de sodio en la tráquea de ovejas anestesiadas incrementa el flujo sanguíneo local y la permeabilidad vascular, y produce lesión del epitelio [67]. En la broncoconstricción provocada por los sulfitos en las ovejas también puede participar la estimulación de los receptores B_2 de bradicinina, que pueden activar posteriormente los mecanismos de los reflejos colinérgicos [68].

Nuestro grupo intentó provocar hipersensibilidad a los sulfitos en un grupo de 16 sujetos asmáticos (no se ha publicado). Después de establecer la dosis de provocación de metacolina que produce una disminución del 20%

del FEV_1, se realizó una provocación con sulfitos utilizando una solución ácida para identificar cualquier hipersensibilidad a los sulfitos. Tres de los 16 sujetos reaccionaron con una disminución del FEV_1 del 20% o más. Una semana después de esta prueba, los pacientes se sometieron a una provocación bronquial con un antígeno frente al que mostraban hipersensibilidad. El día siguiente, los pacientes volvieron para repetir la provocación con metacolina, y 24 h después se hizo una segunda provocación con sulfitos. Después de la provocación con el antígeno, solo otra persona mostró una respuesta al sulfito que no se había producido antes de la provocación con el antígeno. No se observó un aumento significativo de la respuesta de las vías respiratorias a la metacolina. Así, este estudio no relacionó la hiperreactividad de las vías respiratorias y la hipersensibilidad a los sulfitos. En un estudio con niños asmáticos se obtuvieron resultados negativos similares [60].

Reflujo colinérgico

Debido a que el dióxido de azufre puede producir broncoconstricción través de mecanismos reflejos colinérgicos, los estudios preliminares han analizado el efecto de la atropina y otros anticolinérgicos [69]. La inhalación de atropina bloqueó la respuesta de las vías respiratorias a los agentes sulfitantes en tres de cinco sujetos e inhibió parcialmente la respuesta en los otros dos sujetos. La doxepina, que posee propiedades tanto anticolinérgicas como antihistamínicas, tuvo efectos protectores en tres de los cinco individuos. En un estudio con ovejas, la inhalación de metabisulfito produjo broncoconstricción, que podía prevenirse con el pretratamiento con bromuro de ipratropio o con nedocromil sódico, pero no con clorfeniramina [68]. La broncoconstricción provocada por los sulfitos en estas ovejas también se asoció a un aumento de nueve veces de las cininas inmunorreactivas. En consecuencia, Mansour et al. [68] dedujeron que la broncoconstricción provocada por los sulfitos en las ovejas implica la estimulación de los receptores B_2 de la bradicinina, con la posterior activación de los mecanismos colinérgicos. Los estudios en cobayas indican que los nervios sensitivos sensibles a la capsaicina pueden desempeñar una función en la broncoconstricción provocada por los sulfitos [64].

Reacciones mediadas por IgE posibles

Las reacciones adversas a los sulfitos aparecen con más frecuencia en los individuos atópicos, y en los estudios se ha intentado identificar una base inmunológica para estas reacciones. Varios informes han demostrado pruebas cutáneas positivas a las soluciones de sulfitos en algunos pacientes hipersensibles. Las pruebas cutáneas positivas y otras evidencias relacionadas pueden indicar la existencia de un mecanismo mediado por IgE al menos en algunas personas hipersensibles a los sulfitos.

Prenner y Stevens [25] observaron una prueba de raspado cutáneo positiva a una solución acuosa de bisulfito de sodio a 10 mg/ml en un paciente. Este paciente también mostró una respuesta espectacular a la prueba intradérmica a la misma concentración. Las pruebas cutáneas fueron negativas en tres sujetos de control no sensibles. El paciente de Twarog y Leung [32] también mostró una respuesta positiva a la prueba cutánea intradérmica con una solución acuosa de bisulfito a 0,1 mg/ml, mientras que los controles fueron negativos con concentraciones de hasta 1 mg/ml de la solución. Yang et al. [28] también identificaron a varios sujetos asmáticos con pruebas intraepidérmicas o intradérmicas positivas para los sulfitos. Boxer et al. [70] identificaron otros dos casos con pruebas cutáneas positivas que también tenían provocaciones alimentarias orales positivas para los sulfitos. Selner et al. [71] informaron de pruebas intradérmicas e intraepidérmicas positivas con soluciones de metabisulfito de potasio de 0,1 mg/ml y 10 mg/ml, respectivamente, en un sujeto con asma e hipersensibilidad a los sulfitos. En este paciente, también fue positiva una prueba intradérmica con una solución de 0,1 mg/ml de hidroxisulfato de acetaldehído, una forma importante que se une a los sulfitos en el vino y otros alimentos [71]. En los sujetos de control, las pruebas cutáneas fueron negativas.

Otra evidencia de un mecanismo IgE pueden ser las pruebas de transferencia pasiva (transferencia PK) positivas. Varios investigadores han transferido con éxito la reactividad de la prueba cutánea a los sujetos sensibilizados con suero de individuos hipersensibles a los sulfitos [25,28,72]. El efecto puede abolirse calentando el suero a 56 °C durante 30 min [71]. Estas observaciones indican la presencia de un factor del suero (IgE). Sin embargo, no se ha demostrado la existencia de anticuerpos IgE específicos para los agentes sulfitantes [70,72].

Existen informes sobre la activación *in vitro* de los basófilos por los metabisulfitos [73]. Los agentes sulfitantes pueden producir la liberación de mediadores de los MC humanos y los basófilos obtenidos de algunas personas sensibles. La liberación de histamina se ha demostrado en estudios de leucocitos de la sangre periférica mixtos en individuos hipersensibles a los sulfitos [27,32]. Del mismo modo, Meggs et al. [11] observaron un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de histamina en dos de los siete sujetos con mastocitosis sistémica que se sometieron a una prueba de provocación con sulfitos. Sin embargo, no se observó respuesta clínica en estos pacientes. En un individuo con una prueba cutánea positiva, la exposición a los sulfitos produjo un aumento de la concentración de histamina en el líquido de lavado nasal 7,5 min después de la provocación [74]. Se obtuvieron resultados similares en los sujetos de control con rinitis crónica, aunque las concentraciones de histamina generalmente eran menores que las se encontraron en los pacientes con hipersensibilidad a los sulfitos [74]. En contraste, otros investigadores no han tenido éxito o han obtenido resultados inconsistentes cuando han intentado demostrar la liberación de histamina de los basófilos o los MC en las personas hipersensibles a los

sulfitos [5,12,74,75]. La histamina *per se* no puede desempeñar una función significativa en la obstrucción del flujo de aire provocada por los sulfitos, puesto que los antagonistas del receptor H_1 no bloquean la respuesta [62].

También se han encontrado evidencias indirectas de la función de los mediadores de los MC en la producción de la broncoconstricción provocada por agentes sulfitantes. Freedman [39] menciona que la inhalación de cromoglicato sódico impidió la respuesta asmática. En estudios preliminares, Simon et al. [69] observaron que el cromoglicato inhalado inhibió el asma provocada por los sulfitos en cuatro de seis sujetos, e inhibió parcialmente la respuesta en otras dos personas. Schwartz [76] informó de que el cromoglicato oral en una dosis de 200 mg bloqueó una respuesta asmática a la provocación alimentaria oral con sulfitos en un individuo.

Deficiencia de sulfito oxidasa

Simon [75] propuso que una deficiencia de la sulfito oxidasa, una enzima que metaboliza el sulfito a sulfato, puede fomentar las reacciones adversas provocadas por los sulfitos. Los fibroblastos de la piel de seis sujetos con hipersensibilidad a los sulfitos mostraron menos actividad de la sulfito oxidasa que los controles sanos. Sin embargo, la principal fuente de la actividad de la enzima sulfito oxidasa en los seres humanos reside en el hígado. Además, la deficiencia congénita de sulfito oxidasa en las personas no se asocia al asma [77]. Es necesario investigar más para determinar la importancia de este posible mecanismo.

Diagnóstico

El diagnóstico de la hipersensibilidad a los sulfitos no puede establecerse solo por la anamnesis del paciente. Nuestro grupo [7] no pudo relacionar la presencia de una provocación positiva con sulfitos con la anamnesis del paciente, y viceversa. Por lo tanto, el diagnóstico de hipersensibilidad a los sulfitos solo debe hacerse en personas que muestran una respuesta objetiva en la prueba de provocación adecuada.

Con las pruebas cutáneas (tanto los métodos de punción como de raspado) se ha identificado a algunos individuos con respuestas positivas [28,70]. Las pruebas de activación de basófilos podrían resultar útiles [73]. Por el contrario, algunas personas con broncoespasmo igual de grave u otras reacciones tenían pruebas cutáneas negativas.

Provocación diagnóstica

Puesto que las provocaciones representan la única técnica de confirmación eficaz, y puesto que pueden suponer un riesgo significativo para los sujetos hipersensibles, hay que informar a los pacientes sobre los riesgos que implican. Los médicos que realizan estas pruebas deben tener a su disposición el equipo necesario para el tratamiento del broncoespasmo o la anafilaxia grave, como la intubación de las vías respiratorias y la ventilación mecánica. El criterio de validación para la evaluación objetiva de la reactividad debe comprobarse antes de comenzar las pruebas de provocación. Estas medidas podrían comprender los cambios en la función de las vías respiratorias en los asmáticos o la aparición de urticaria en los pacientes con este tipo de respuesta. La provocación puede hacerse con cápsulas, soluciones neutras o soluciones ácidas de metabisulfito. En las tablas 29.1 y 29.2 se muestran algunos protocolos de los que ya existe información en la bibliografía [78]. Actualmente, se prefieren las provocaciones con cápsulas, porque es probable que la mayoría de las exposiciones a los sulfitos comprendan formas unidas de los sulfitos en los alimentos, en lugar de soluciones.

Tabla 29.1

Provocación con cápsulas y soluciones neutras de metabisulfito[a].

Preparación del paciente y obtención de los datos preliminares

- Suspenda los simpaticomiméticos de acción corta en aerosol y el cromoglicato/nedocromilo sódico 8 h antes de las pruebas de

función pulmonar, y los antihistamínicos de acción corta, 24-48 h antes
- Mida la función pulmonar: el volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1) debe ser ≥ 70% del valor normal previsto, y ≥ 1,5 l en adultos (La prueba está contraindicada en los pacientes con un FEV_1 por debajo de estos valores. Los estándares para niños no se han definido.)

Realización de la provocación simple ciega

- Administre el placebo (sacarosa en polvo) en forma de cápsulas. Mida el FEV_1
- Administre cápsulas que contengan 1, 5, 25, 50, 100 y 200 mg de metabisulfito de potasio en intervalos de 30 min. Mida el FEV_1 30 min después de la administración de cada dosis y si el paciente presenta síntomas
- Si no hay respuesta, administre 1, 10 y 25 mg de metabisulfito de potasio en una solución de sacarosa y agua a intervalos de 30 min. Mida el FEV_1 30 min después de cada dosis y si se presentan síntomas. Una disminución del FEV_1 ≥ 20% indica una respuesta positiva

Realización de la provocación doble ciega

- Realice la provocación y las intervenciones con placebo en días distintos, siguiendo un orden aleatorio
- Día del placebo: administre solo sacarosa en cápsulas y solución. Mida el FEV_1 30 min después de cada dosis y si el paciente presenta síntomas
- Día de la provocación: mismo protocolo que el día de la provocación simple ciega

Fuente: Tomado de la referencia 78.

[a] Protocolo utilizado en el estudio de la prevalencia de la University of Wisconsin [7]. Realice esta prueba solo si tiene capacidad para tratar reacciones asmáticas graves. Detenga la secuencia de provocación cuando obtenga una respuesta positiva.

Tabla 29.2

Provocación con una solución ácida de metabisulfito[a].

Preparación del paciente y obtención de los datos preliminares

• Suspenda los simpaticomiméticos en aerosol y el cromoglicato sódico 8 h antes de las pruebas de función pulmonar, y los antihistamínicos, 24-48 h antes
• Mida la función pulmonar: el volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1) debe ser ≥ 70% del valor normal previsto y ≥ 1,5 l en adultos. (La prueba está contraindicada en los pacientes con un FEV_1 por debajo de estos valores. Los estándares para niños no se han definido.)

Realización de la provocación con bisulfito

• Disuelva 0,1 mg de metabisulfito de potasio en 20 ml de una solución cristalina de limonada sin sulfitos. Pida al paciente que se enjuague la boca con la solución durante 10-15 s y luego se la trague
• Mida el FEV_1 10 min después de la primera dosis. A continuación, administre 0,5, 1, 5, 10, 15, 25, 50, 75, 100, 150[b] y 200[b] mg por 20 ml de solución a intervalos de 10 min
• Mida el FEV_1 10 min después de cada aumento de la dosis. Una disminución del FEV_1 ≥ 20% indica una respuesta positiva

Fuente: Tomado de la referencia 78.

[a] Protocolo investigado por el Bronchoprovocation Committee de la American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Realice esta prueba solo si tiene capacidad para tratar reacciones asmáticas graves. Detenga la secuencia de provocación cuando obtenga una respuesta positiva [78].

[b] Las dosis superiores a 100 mg pueden producir reacciones bronquiales inespecíficas en los asmáticos debido a las altas concentraciones de SO_2 libre que se producen.

Cuando se realizan las pruebas de provocación de forma simple ciega, los resultados positivos deben confirmarse con una intervención doble ciega. Por otra parte, si se han realizado en dos ocasiones distintas 1 día de placebo y 1 día de provocación activa, hay que considerar la posibilidad de los efectos del orden sobre los resultados. Por ejemplo, si un paciente recibe placebo el primer día y no experimenta ninguna respuesta, puede experimentar una reacción el día de la provocación posterior independientemente de si se administra placebo o si se hace una provocación activa con sulfitos, debido al aumento de la ansiedad. Para superar esta posibilidad, el orden de administración del placebo o la sustancia activa debe ser aleatorio y potencialmente debe establecerse un tercer día de provocación, ya sea con la sustancia activa o con el placebo.

Tratamiento

Evitación de alimentos y fármacos con sulfitos

Las personas con hipersensibilidad a los sulfitos deben evitar los alimentos [79,80] y los fármacos [78,81] tratados con sulfitos que se ha demostrado que desencadenan la respuesta. Puesto que la hipersensibilidad a los alimentos con sulfitos puede variar entre los individuos, puede ser necesario realizar pruebas de provocación con los alimentos que contienen sulfitos para determinar cuáles puede tolerar el paciente.

Algunas soluciones broncodilatadoras, la lidocaína subcutánea, los corticoesteroides intravenosos y la metoclopramida intravenosa pueden suponer un riesgo para las personas sensibles. Sin embargo, muchas compañías farmacéuticas son conscientes de esta posibilidad y están tomando medidas para eliminar los sulfitos de sus productos. En la tabla 29.3 se ofrece una lista parcial de fármacos con sulfitos. Hay que consultar los prospectos de los fármacos sospechosos para obtener información actualizada.

Tabla 29.3

Algunos preparados antiasmáticos que contienen sulfitos.

Adrenalina	Adrenalin®, Monarch TwinJect®, Verus Pharmaceuticals Epi-Pen®, Dey Laboratories Múltiples fabricantes
Soluciones de isoproterenol	Isuprel®, Sanofi-Winthrop Isoproterenol, Elkins-Sinn
Corticoesteroides inyectables	Decadron®, Merck Dexametasona, múltiples fabricantes

Uso de adrenalina inyectable

Aunque algunas formas de adrenalina contienen sulfitos que se utilizan como conservantes, no se ha observado que la administración de este fármaco cause reacciones en las personas hipersensibles a los sulfitos. Aparentemente, la actividad de la adrenalina supera cualquier efecto adverso atribuible al conservante. Por lo tanto, los pacientes que entran en contacto con los sulfitos de forma involuntaria suelen encontrar útil la autoadministración de adrenalina. Existen dispensadores automáticos para adultos de adrenalina para autoinyecciones, con los que se administran 0,3 ml de una solución 1:1.000 (0,3 mg) (Epi-Pen). Un dispositivo similar disponible para los niños libera 0,15 ml de una solución 1:1.000 de adrenalina.

Uso de bloqueantes

Se han realizado estudios limitados con una variedad de sustancias que pueden bloquear las respuestas a los sulfitos, como el cromoglicato sódico, la atropina, la doxepina, la vitamina B_{12}, la furosemida inhalada y los antagonistas de los receptores de leucotrienos [8,69,82]. Aunque estos tratamientos han demostrado efectos beneficiosos en un número limitado de pacientes, se mantienen en fase de investigación y no pueden recomendarse para su uso estándar.

Conocer mejor los mecanismos que participan en la hipersensibilidad a los sulfitos permitiría realizar intervenciones más específicas para tratar, y quizás prevenir, estas reacciones.

Usos en alimentos y fármacos

Los agentes sulfitantes se añaden a muchos tipos diferentes de alimentos con varios propósitos técnicos distintos (tabla 29.4). Los atributos técnicos principales de los sulfitos en los alimentos son la inhibición del pardeamiento enzimático y no enzimático, la actividad antimicrobiana, los efectos de acondicionamiento de las masas, los efectos antioxidantes, las aplicaciones de blanqueamiento y otros usos que se describen como complementos tecnológicos [1]. En EE. UU., existen ahora medidas reglamentarias federales que restringen algunos usos de los sulfitos, como su aplicación en frutas y verduras frescas (excepto patatas) para inhibir la oxidación enzimática, como se describe más adelante en este capítulo. Debido a sus importantes atributos técnicos, los sulfitos se han utilizado en un gran número de aplicaciones específicas en una amplia variedad de alimentos, como se revisa en otro apartado [1,83].

Tabla 29.4

Atributos técnicos de los sulfitos en los alimentos.

Atributos técnicos	Ejemplos de aplicaciones específicas en los alimentos
Inhibición de la oxidación enzimática	Frutas y verduras frescas[a] Ensaladas[a] Guacamole[a] Gambas (formación de manchas negras) Patatas crudas peladas
Inhibición de la oxidación no enzimática	Patatas deshidratadas Otras verduras deshidratadas Frutas desecadas
Actividad antimicrobiana	Vinos Maíz con molienda húmeda para hacer el almidón de maíz, jarabe de maíz
Acondicionamiento de masas	Masas congeladas para pasteles Masas congeladas para pizzas
Actividad antioxidante	Sin aplicaciones principales en EE. UU.
Efecto blanqueador	Cerezas al marrasquino Sémola de maíz

[a] Ya no está permitido por la Food and Drug Administration de EE. UU.

Debido a la gran variedad de aplicaciones de los sulfitos en los alimentos, puede encontrarse una amplia gama de niveles de uso y de concentraciones residuales de sulfitos en los alimentos (tabla 29.5). Las concentraciones residuales en los alimentos pueden variar desde ser indetectables (menos de 10 ppm) hasta más de 2.000 ppm (equivalentes de mg de SO_2 por kg de alimento). Aunque el grado de sensibilidad varía entre los asmáticos sensibles a los sulfitos (ASS), todas estas personas pueden tolerar cierta cantidad de sulfitos. Ciertamente, cuantos más sulfitos contiene un alimento, más peligroso es para los ASS.

Tabla 29.5

Concentraciones totales estimadas de SO_2 que se consumen en

algunos alimentos con sulfitos.

> 100 ppm	
Frutas desecadas (excluyendo las uvas y las ciruelas pasas)	
Zumo de limón (no congelado)	
Zumo de lima (no congelado)	
Vino	
Melaza	
Caldo de chucrut	
Zumo de uva (blanco, blanco espumoso, rosado espumoso, rojo espumoso)	
Cebollas en vinagre tipo cóctel	
50-99,9 ppm	
Patatas secas	
Vinagre de vino	
Jugos, salsas	
Guarnición de frutas	
Cerezas al marrasquino	
10,1-49,9 ppm	
Pectina	
Gambas (frescas)	
Jarabe de maíz	
Chucrut	
Pimientos en escabeche	
Encurtidos/aderezos	
Almidón de maíz	
Sémola de maíz	
Patatas congeladas	
Sirope de arce	
Mermeladas y jaleas importadas	
Setas frescas	
< 10 ppm	
Vinagre de malta	Azúcar (esp. azúcar de remolacha)
Bacalao seco	Gelatina
Patatas en conserva	Coco
Cerveza	Ensalada de frutas frescas
Mezcla seca para sopa	Mermeladas y jaleas caseras
Refrescos	Galletas saladas
Té instantáneo	Galletas
Masa de pizza (congelada)	Uvas
Masa de pasteles	Jarabe de maíz rico en fructosa

Fuente: Adaptado de *The Reexamination of the GRAS Status of Sulfiting Agents.* Life Science Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology, January 1985.

Los sulfitos se han añadido a muchos productos farmacéuticos [2,3]. En la tabla 29.3 se ofrece una lista de los fármacos destinados a los asmáticos que pueden contener sulfitos. Debido al aumento del interés por el asma provocada por los sulfitos, estas sustancias se han eliminado de algunos fármacos en los últimos años, especialmente de los fármacos destinados a los asmáticos. Los sulfitos se utilizan en fármacos que se administran por vía oral, tópica, respiratoria y de uso interno.

Los sulfitos tienen dos funciones principales como ingredientes de los fármacos: prevenir la oxidación de los ingredientes farmacológicos activos y prevenir la oxidación no enzimática, en la que participan las reacciones de los azúcares reductores con aminoácidos o aminas que pueden producirse en las soluciones de nutrición entérica y en las soluciones de dextrosa. Las últimas etapas de la reacción de oxidación no enzimática implican la condensación de las quinonas. La adrenalina puede sufrir una reacción similar que disminuye su potencia, por lo que habitualmente se le añaden sulfitos para evitar este tipo de reacciones de condensación.

Las concentraciones de sulfitos que se utilizan en los productos farmacéuticos varían del 0,1 al 1%, aunque algunos pueden contener concentraciones más altas. La exposición a los sulfitos a través de los

fármacos puede ser alta, pero en la mayoría de los casos es esporádica. Algunas veces los ingredientes activos del fármaco pueden contrarrestar los efectos de los sulfitos en las personas con hipersensibilidad a los sulfitos. Hasta hace poco, los sulfitos eran aditivos habituales en determinados broncodilatadores, pero, salvo en algunos casos infrecuentes [41], el efecto broncodilatador del ingrediente activo supera el efecto broncoconstrictor de los sulfitos. Como se ha mencionado antes, la adrenalina supera fácilmente los efectos broncoconstrictores de los sulfitos. Por lo tanto, nunca debe evitarse o negarse el uso de adrenalina que contiene sulfitos a los pacientes ASS, ya que puede actuar como un antídoto que les salve la vida [2,84].

Destino de los sulfitos en los alimentos

El SO_2 y sus sales de sulfito son extremadamente reactivos en los sistemas alimentarios. La amplia gama de atributos técnicos de los sulfitos en los alimentos es el resultado directo de esta reactividad. Por lo tanto, estas sustancias suelen reaccionar con varios componentes de los alimentos. Existe un equilibrio dinámico entre los sulfitos libres y las muchas formas ligadas de los sulfitos [1]. Por lo tanto, el destino de estos aditivos alimentarios varía mucho, dependiendo de la naturaleza de cada alimento en particular.

El SO_2 y las sales de sulfito se disuelven fácilmente en agua y, dependiendo del pH del medio, pueden existir como ácido sulfuroso (H_2SO_3), ion bisulfito (HSO_3^-) o ion sulfito ($SO_3^=$) [81]. Todas estas formas reaccionan con una variedad de componentes alimentarios, y la extensión y la reversibilidad de estas reacciones están relacionadas con el pH. A pH ácido (pH inferior a 4), el SO_2 puede liberarse en forma de gas a partir de un alimento o una solución que contiene sulfitos. Por lo tanto, los sulfitos realmente pueden desprenderse de los alimentos, aunque solo en condiciones ácidas.

Los sulfitos reaccionan fácilmente con los componentes de los alimentos, como aldehídos, cetonas, azúcares reductores, proteínas, aminoácidos, vitaminas, ácidos nucleicos, ácidos grasos y pigmentos, por nombrar solo algunos [1]. La extensión de cualquier reacción entre los sulfitos y algún componente de los alimentos depende del pH, la temperatura, la concentración de sulfitos y los componentes reactivos presentes en la matriz del alimento. Siempre existe un equilibrio entre los sulfitos libres y ligados, aunque la reversibilidad de las reacciones varía en un amplio rango [1,83]. Algunas reacciones, como la que se produce entre el acetaldehído y el sulfito para formar hidroxisulfato acetaldehído, son prácticamente irreversibles. Otras reacciones, como la que se produce entre los pigmentos de antocianina de las frutas y los sulfitos, se invierten fácilmente. La unión de los sulfitos a diversos componentes de los alimentos disminuye la concentración de sulfitos libres en el alimento. Aunque las formas ligadas disociables de los sulfitos pueden servir como reservorios de sulfito libre en el alimento, las reacciones irreversibles tienden a eliminar los sulfitos permanentemente del compartimento de sulfito libre. Las actividades deseables de los sulfitos en los alimentos suelen depender del sulfito libre, por lo que la concentración del compartimento de sulfito libre representa un factor muy importante para la eficacia técnica. Por lo tanto, los niveles de tratamiento para aplicaciones alimentarias específicas tienen como objetivo proporcionar un nivel activo, residual, de sulfito libre durante toda la vida útil del producto.

En la lechuga, se utilizaron concentraciones altas de sulfitos (500-1.000 ppm) para evitar la oxidación enzimática. Puesto que la lechuga se compone principalmente de celulosa y agua, los sulfitos tenían pocos componentes con los que reaccionar, por lo que la mayor parte permanecían en forma de sulfito

inorgánico libre [85]. La lechuga es única en este sentido, ya que la mayoría de los alimentos contienen sustancias que reaccionan fácilmente con los sulfitos. Por lo tanto, en la mayoría de los alimentos predominan las formas ligadas del sulfito.

Una discusión más amplia de las posibles reacciones entre los sulfitos y los componentes de los alimentos estaría más allá del alcance de este capítulo. Se ha escrito un libro entero sobre el tema de la química de los sulfitos en los alimentos [83]. Baste decir que el destino de los sulfitos en los productos alimentarios específicos es dinámico, extraordinariamente complejo y difícil de predecir con cierto grado de precisión.

Probabilidad de las reacciones a los alimentos con sulfitos

Existen pocos estudios en los que se haya tratado de evaluar la sensibilidad de los ASS a los alimentos sulfitados. Según los presuntos mecanismos del asma provocada por los sulfitos, se podría predecir que los alimentos y las bebidas ácidos que pueden generar gas SO_2 serían más peligrosos que otros tipos de alimentos con sulfitos. Las provocaciones clínicas con soluciones ácidas de sulfitos en zumo de limón o algún otro vehículo parecen apoyar esta conclusión [59,84]. En todos los alimentos, el destino de los sulfitos puede ser un factor determinante importante del grado de peligro al que se enfrenta el consumidor hipersensible a los sulfitos. Sin embargo, actualmente existen pocas evidencias con respecto a los grados de riesgo que plantean las diversas formas de sulfitos de los alimentos. La concentración total de sulfitos residuales en el alimento también representa un determinante importante de la probabilidad de que se produzca una reacción.

Las provocaciones clínicas han documentado varias características del asma provocada por los sulfitos. En primer lugar, todos los ASS muestran cierta tolerancia a los sulfitos ingeridos. El umbral varía de un paciente a otro, y va desde aproximadamente 0,6 mg de equivalentes de SO_2 (1 mg de $K_2S_2O_5$) a más de 120 mg de equivalentes de SO_2 (200 mg de $K_2S_2O_5$). En segundo lugar, las provocaciones clínicas han confirmado que el sulfito libre, inorgánico, es un peligro para los ASS. En tercer lugar, más asmáticos responderán a la inhalación de SO_2 o a la ingestión de soluciones ácidas de sulfitos que a la ingestión de sulfitos en cápsulas.

A partir de estos hechos, pueden hacerse varias predicciones sobre la probabilidad de que los ASS reaccionen a los alimentos con sulfitos. En primer lugar, las reacciones serán más probables y posiblemente más graves a los alimentos altamente sulfitados, como la lechuga, los frutos secos y el vino. Ciertamente, no existen evidencias que relacionen los alimentos con concentraciones bajas de sulfitos residuales (de menos de 10-50 ppm) con las reacciones adversas en personas sensibles [86,87]. En segundo lugar, los alimentos que contienen una mayor proporción de sulfito inorgánico libre pueden ofrecer mayores riesgos que los alimentos en los que predominan las formas ligadas de los sulfitos. La lechuga sulfitada es, sin duda, el mejor ejemplo de un alimento con una alta proporción de sulfito inorgánico libre [85]. Sin embargo, esta predicción supone que las formas ligadas del sulfito son menos peligrosas que el sulfito inorgánico libre, una suposición que no se ha establecido clínicamente. Por último, se podría predecir que los alimentos o las bebidas ácidos que contienen sulfitos plantearían un peligro mayor que otros alimentos sulfitados. Ejemplos de estos alimentos peligrosos serían el vino, los zumos de uva, los zumos de limón y de lima no congelados y tal vez la lechuga tratada con una solución refrescante ácida para ensaladas. Estas

predicciones parecen coincidir con las experiencias prácticas de los ASS.

Se han realizado algunos experimentos para comprobar estas predicciones. Halpern et al. [87] realizaron pruebas a 25 asmáticos no seleccionados con 118 ml de vino blanco que contenía 160 mg de equivalentes de SO_2 por litro. Puesto que los pacientes no se preseleccionaron por la sensibilidad a los sulfitos, es difícil evaluar los resultados de este estudio clínico. Sin embargo, solo uno (4%) de los 25 pacientes mostró síntomas reproducibles tras la provocación con el vino.

Howland y Simon [88] demostraron de forma concluyente que la lechuga sulfitada puede desencadenar reacciones asmáticas en los ASS confirmados. Los cinco pacientes de este ensayo se expusieron a 85 g de lechuga que contenía 500 ppm de equivalentes de SO_2. En todos estos pacientes se habían documentado reacciones a los sulfitos ingeridos en forma de cápsulas. Taylor et al. [79] confirmaron la reactividad de los ASS tras la ingestión de lechuga sulfitada, entre ellos un sujeto que respondió solo a las pruebas de provocación con una solución ácida de sulfitos.

En su estudio, Taylor et al. [79] evaluaron la hipersensibilidad de ocho ASS a una variedad de alimentos sulfitados, entre ellos la lechuga, las gambas, los albaricoques secos, el zumo de uva, las patatas deshidratadas y las setas. La hipersensibilidad a los sulfitos se confirmó en pruebas de provocación doble ciegas con bebidas-cápsulas. A pesar de que las provocaciones doble ciegas fueron positivas, cuatro de estos pacientes no respondieron a ninguno de los alimentos o las bebidas con sulfitos. Los otros cuatro pacientes experimentaron broncoconstricción después de la ingestión de lechuga sulfitada, aunque esta prueba fue la única provocación alimentaria positiva para el que reaccionó a la bebida ácida. Curiosamente, este paciente no tuvo una reacción positiva tras una provocación con zumo de uva, que es una bebida sulfitada ácida. Dos de los tres pacientes restantes también reaccionaron a los albaricoques secos y al zumo de uva; el tercer paciente no terminó estas pruebas de provocación. Solo uno de los tres pacientes reaccionó a las provocaciones con patatas deshidratadas y setas; sin embargo, en el caso de las patatas deshidratadas, su respuesta a las múltiples provocaciones doble ciegas con patatas deshidratadas no fue consistente. Ninguno de estos pacientes respondió a las gambas sulfitadas.

Aunque estos resultados fueron algo confusos, ilustran que los ASS no reaccionan de forma equivalente a la ingestión de todos los alimentos con sulfitos. La probabilidad de una respuesta no puede predecirse por la dosis de equivalentes de SO_2 residual en los alimentos con sulfitos. La naturaleza de los sulfitos presentes en estos alimentos era muy variable. En la lechuga, la concentración de sulfitos es alta y predomina la forma inorgánica libre [85]. En el zumo de uva, y sobre todo en los albaricoques secos, la concentración de sulfitos es alta, los alimentos son ácidos y los sulfitos pueden estar unidos a azúcares reductores [1,79]. En las patatas deshidratadas, la concentración de sulfitos es intermedia, el alimento no es ácido y los sulfitos generalmente están ligados al almidón [1,79]. En las setas, la concentración de sulfitos es

baja y variable, pero todavía no se conoce la forma de los sulfitos. En las gambas, la concentración de sulfitos es intermedia, el alimento no es ácido y los sulfitos probablemente están ligados a las proteínas [1,79]. La probabilidad de que se produzca una reacción a un alimento sulfitado depende de varios factores: la naturaleza del alimento, la concentración de sulfitos residuales, la sensibilidad del paciente y (quizás) la forma de los sulfitos residuales y el mecanismo del asma provocada por los sulfitos [79].

Dietas de evitación

Como se ha mencionado anteriormente, el tratamiento más frecuente para las personas con asma provocada por los sulfitos es la evitación de los sulfitos en la dieta. Por supuesto, los asmáticos con un umbral bajo para los sulfitos deben tener más cuidado para evitar estas sustancias que los individuos con umbrales más altos. Ciertamente, hay que asesorar a todos los ASS para que eviten los alimentos que contienen más sulfitos, que se definen por tener más de 100 ppm de equivalentes de SO_2 (v. tabla 29.5). A los individuos con umbrales más bajos para los sulfitos se les puede aconsejar que eliminen todos los alimentos sulfitados de sus dietas, aunque el cumplimiento de este tipo de dietas puede resultar difícil. Los alimentos envasados que contengan más de 10 ppm de equivalentes de SO_2 residual deben declarar la presencia de sulfitos o uno de los agentes sulfitantes específicos en sus etiquetas. Por lo tanto, los consumidores sensibles a los sulfitos deben ser capaces de evitar los alimentos muy sulfitados leyendo cuidadosamente las etiquetas. También hay que enseñarles que los términos dióxido de azufre, bisulfito de sodio o de potasio, metabisulfito de sodio o de potasio y sulfito de sodio indican la presencia de sulfitos o de agentes sulfitantes. Algunas personas sensibles a los sulfitos pueden saber que pueden consumir con seguridad ciertos alimentos que declaran sulfitos en la etiqueta porque la cantidad de sulfitos disponibles en ese alimento en particular está por debajo de su dosis umbral. Hay que advertir a los pacientes de que la concentración de sulfitos residuales en determinados alimentos es variable y que el consumo continuado puede provocar una reacción adversa ocasionalmente. No existen evidencias absolutas que indiquen que los individuos sensibles a los sulfitos deban evitar los alimentos que tienen menos de 10 ppm de equivalentes de SO_2 residual.

Evitar los alimentos envasados sulfitados es relativamente sencillo, pero los alimentos de los restaurantes plantean un reto más difícil. La FDA ha prohibido los sulfitos en las frutas y las verduras frescas en los restaurantes, pero otros alimentos con sulfitos siguen sin etiquetarse. Con la prohibición en los artículos de las barras de ensaladas, han desaparecido muchos de los problemas con el asma provocada por los sulfitos en los restaurantes. El problema persistente principal son las patatas sulfitadas. Hay que asesorar a los ASS para que eviten todos los productos que contengan patatas en los restaurantes, excepto las patatas asadas con la piel intacta.

Las agencias reguladoras de EE. UU. se han esforzado para regular ciertos usos de los sulfitos después del descubrimiento del asma sensible a los sulfitos. Al principio, la FDA trabajó para exigir que se declararan los sulfitos en la etiqueta de los alimentos cuando los residuos superaran 10 ppm; se promulgaron regulaciones similares para el vino. Después, la FDA prohibió el uso de sulfitos en las frutas y las verduras, excepto en las patatas frescas.

Esta prohibición afectó a la lechuga, las frutas cortadas, el guacamole, los champiñones y muchas otras aplicaciones, especialmente a la práctica antes frecuente de añadir sulfitos a las frutas y las verduras frescas en las barras de ensaladas. Las patatas siguen siendo la única excepción a la prohibición del uso de sulfitos en las frutas y las verduras frescas. Desde que la FDA tomó estas medidas reguladoras, ha disminuido el número de reacciones provocadas por sulfitos notificadas a la FDA. Aunque las acciones de la FDA han ayudado a proteger a las personas sensibles a los sulfitos de los peligros asociados a los alimentos sulfitados, la FDA no ha tomado medidas para limitar el uso de sulfitos en los fármacos. Sin embargo, en algunos casos se ha producido la retirada voluntaria de los sulfitos de ciertos medicamentos. Desde luego, cualquier regulación es tan eficaz como su aplicación, por lo que las personas sensibles a los sulfitos y sus médicos deben permanecer alerta para evitar la exposición inadvertida tanto en los alimentos como en los fármacos.

Conclusión

La hipersensibilidad a los sulfitos afecta principalmente a un subgrupo relativamente pequeño de la población asmática. Los síntomas del asma provocada por los sulfitos pueden, en ocasiones, resultar muy graves e incluso mortales. Lo ideal es diagnosticar la hipersensibilidad a los sulfitos con un protocolo de provocación alimentaria oral doble ciego. Quedan muchas incógnitas con respecto al asma provocada por los sulfitos, como el mecanismo de la enfermedad y la posibilidad de reacciones a alimentos específicos sulfitados. Las reacciones a los alimentos con sulfitos derivan, en parte, de la concentración de sulfitos residuales en el alimento y del grado de sensibilidad de cada paciente. Además, la forma del sulfito en el alimento y el mecanismo de la reacción provocada por los sulfitos pueden afectar a la probabilidad de una respuesta a un alimento sulfitado específico.

Hay que asesorar a los ASS para que eviten los alimentos con un alto contenido de sulfitos. La FDA y otras agencias reguladoras federales de EE. UU. han trabajado para proteger a los ASS de los usos no etiquetados de los sulfitos en los alimentos. Sin embargo, los sulfitos siguen utilizándose en muchos alimentos y fármacos, y las personas sensibles deben tener cuidado para evitar las exposiciones inadvertidas.

Bibliografía

1. Taylor SL, Higley NA, Bush RK. Sulfites in Foods: Uses, Analytical. Methods, Residues, Fate, Exposure Assessment, Metabolism, Toxicity, and Hypersensitivity. *Adv Food Res*. 1986;30:1–76.
2. Smolinske SC. Review of parenteral sulfite reactions. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1992;30(4):597–606.
3. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs Inactive" ingredients in pharmaceutical products: update [Subject review]. *Pediatrics*. 1997;99:268–278.
4. Baker GJ, Collett P, Allen DH. Bronchospasm induced by metabisulphite-containing foods and drugs. *Med J Aust*. 1981;2:614–617.
5. Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to ingested metabisulfites in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;68(1):26–32.
6. Simon RA. Pulmonary reactions to sulfites in foods. *Pediatr Allergy Immunol*. 1992;3(4):218–221.
7. Bush RK, Taylor SL, Holden K, et al. Prevalence of sensitivity to sulfiting agents in asthmatic patients. *Am J Med*. 1986;81:816–820.
8. Vally H, Misso NL, Madan V. Clinical effects of sulphite additives. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:1643–1651.
9. Hotzel D, Muskat E, Bitsch I, et al. Thiamin-mangel und unbedenklichkeit von sulfit fur den menschen Int Z. *Vitaminforsch*. 1969;39:372–383.
10. Flaherty M, Stormont JM, Condemi JJ. Metabisulfite (MBS)-associated hepatotoxicity and protection by cobalbumins (B12). *J Allergy Clin Immunol*. 1985;75:198.
11. Meggs WJ, Atkins FM, Wright R, et al. Failure of sulfites to produce clinical responses in patients with systemic mastocytosis or recurrent anaphylaxis: results of a single-blind study. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;76(6):840–846.
12. Schwartz HJ. Sensitivity to ingested metabisulfite: variations in clinical presentation. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;71(5):487–489.
13. Pacor ML, Di Lorenzo G, Martinelli N, et al. Monosodium benzoate hypersensitivity in subjects with persistent rhinitis. *Allergy*. 2004;59:192–197.
14. Epstein E. Sodium bisulfite. *Contact Dermatitis*. 1970;7:155.
15. Kaaman AC, Boman A, Wrangsjo K, et al. Contact allergy to sodium metabisulfite: an occupational problem. *Contact Dermatitis*. 2010;63:110–112.
16. Sasseville D, El-Helou T. Occupational allergic contact dermatitis from sodium metabisulfite. *Contact Dermatitis*. 2009;61:244–245.
17. Belchi-Hernandez J, Florido-Lopez F, et al. Sulfite-induced urticaria. *Ann Allergy*. 1993;71:230–232.

18. Wüthrich B, ed. *Sulfite Additives Causing Allergic or Pseudoallergic Reactions. Proceedings of the XIVth International Congress of Allergology and Clinical Immunology*. Kyoto. Seattle: Hogrefe & Huber Publishers; October 13-18, 1991.
19. Wüthrich B, Kägi MK, Hafner J. Disulfite-induced acute intermittent urticaria with vasculitis. *Dermatology*. 1993;187:290–292.
20. Habenicht HA, Preuss L, Lovell RG. Sensitivity to ingested metabisulfites: cause of bronchiospasm and urticaria. *Immunol Allergy Pract*. 1983;5:25–27.
21. Riggs BS, Harchelroad FP, Poole C. Allergic reaction to sulfiting agents. *Ann Emerg Med*. 1986;15(1):77–79.
22. Huang AS, Fraser WM. Are sulfite additives really safe? *N Engl J Med*. 1984;311(8):542.
23. Yao L, Bloomberg RJ. Urticaria—a rare presentation of sulfite allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(Suppl):S206.
24. Jiménez-Aranda GS, Flores-Sandoval G, Gómez-Vera J, et al. Prevalence of chronic urticaria following the ingestion of food additives in a third tier hospital. *Rev Alerg Mex*. 1996;43(6):152–156.
25. Prenner BM, Stevens JJ. Anaphylaxis after ingestion of sodium bisulfite. *Ann Allergy*. 1976;37:180–182.
26. Clayton DE, Busse W. Anaphylaxis to wine. *Clin Allergy*. 1980;10:341–343.
27. Sokol WN, Hydick IB. Nasal congestion urticaria, and angioedema caused by an IgE-mediated reaction to sodium metabisulfite. *Ann Allergy*. 1990;65:233–237.
28. Yang WH, Purchase ECR, Rivington RN. Positive skin test and Prausnitz-Kuestner reactions in metabisulfite-sensitive subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78(3):443–449.
29. Sonin L, Patterson R. Metabisulfite challenge in patients with idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;73(1 Pt 2):136.
30. Simon RA. Additive-induced urticaria: experience with monosodium glutamate (MSG). *J Nutr*. 2000;130:1063S–1066S.
31. Simon RA, Update on sulfite sensitivity. *Allergy*. 1998;53(Suppl 46):78–79.
32. Twarog FJ, Leung DY. Anaphylaxis to a component of isoetharine (sodium bisulfite). *J Am Med Assoc*. 1982;248(16):2030–2031.
33. Jamieson DM, Guill MF, Wray BB, et al. Metabisulfite sensitivity: case report and literature review. *Ann Allergy*. 1985;54:115–121.
34. Schmidt GB, Meier MA, Saldove MS. Sudden appearance of cardiac arrhythmias after dexamethasone. *J Am Med Assoc*. 1972;221:1402–1404.
35. Hallaby SF, Mattocks AM. Absorption of sodium bisulfite from peritoneal dialysis solutions. *J Pharm Sci*. 1965;54:52–55.
36. Wang BC, Hillman DE, Spielholz NI, et al. Chronic neurological deficits and Nescaine-CE—an effect of the anesthetic, 2-

chloroprocaine, or the antioxidant, sodium bisulfite? *Anesth Analg*. 1984;63:445–447.
37. Kochen J. Sulfur dioxide, a respiratory tract irritant, even if ingested. *Pediatrics*. 1973;52:145–146.
38. Freedman BJ. Asthma induced by sulphur dioxide, benzoate and tartrazine contained in orange drinks. *Clin Allergy*. 1977;7:407–415.
39. Freedman BJ. Sulphur dioxide in foods and beverages: its use as a preservative and its effect on asthma. *Br J Dis Chest*. 1980;74:128–134.
40. Werth GR. Inhaled metabisulfite sensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;70:143.
41. Koepke JW, Christopher KL, Chai H, et al. Dose-dependent bronchospasm from sulfites in isoetharine. *J Am Med Assoc*. 1984;251(22):2982–2983.
42. Koepke JW, Staudenmayer H, Selner JC. Inhaled metabisulfite sensitivity. *Ann Allergy*. 1985;54(3):213–215.
43. Koepke JW, Selner JC, Dunhill AL. Presence of sulfur dioxide in commonly used broncodilator solutions. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;72:504–508.
44. Schwartz H, Sher TH. Bisulfite intolerance manifest as bronchospasm following topical dipirefrin hydrochloride therapy of glaucoma. *Arch Opthamol*. 1985;103:14–15.
45. Schwartz H, Sher TH. Metabisulfite sensitivity in a patient without hyperactive airways disease. *Immunol Allergy Prac.* 1986;8:17–20.
46. Tsevat J, Gross GN, Dowling GP. Fatal asthma after ingestion of sulfite-containing wine. *Ann Intern Med*. 1987;107(2):263.
47. Simon RA, Green L, Stevenson DD. The incidence of ingested metabisulfite sensitivity in an asthmatic population. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;69:118.
48. Koepke JW, Selner JC. Sulfur dioxide sensitivity. *Ann Allergy*. 1982;48:258.
49. Buckley III CE, Saltzman HA, Sieker HO. The prevalence and degree of sensitivity to ingested sulfites. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;75:144.
50. Towns SJ, Mellis CM. Role of acetyl salicylic acid and sodium metabisulfite in chronic childhood asthma. *Pediatrics*. 1984;73(5):631–637.
51. Friedman ME, Easton JG. Prevalence of positive metabisulfite challenges in children with asthma. *Pediatr Asthma Allergy Immunol*. 1987;1(1):53–59.
52. Steinman HA, Le Roux M, Potter PC. Sulphur dioxide sensitivity in South African asthmatic children. *S Afr Med J*. 1993;83:387–390.
53. Boner AL, Guarise A, Vallone G, et al. Metabisulfite oral challenge: incidence of adverse responses in chronic childhood asthma and its relationship with bronchial hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85(2):479–483.
54. Boushey HA. Bronchial hyperreactivity to sulfur dioxide: physiologic

and political implications. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;69(4):335–338.
55. Fine JM, Gordon T, Sheppard D. The roles of pH and ionic species in sulfur dioxide- and sulfite-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136:1122–1126.
56. Schwartz HJ, Chester EH. Bronchospastic responses to aerosolized metabisulfite in asthmatic subjects: potential mechanisms and clinical implications. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;74(4):511–513.
57. Field PI, McClean M, Simmul R, et al. Comparison of sulphur dioxide and metabisulphite airway reactivity in subjects with asthma. *Thorax*. 1994;49:250–256.
58. Lee RJ, Braman SS, Settipane GA. Reproducibility of metabisulfite challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;77(1 Pt 2):157.
59. Delohery J, Simmul R, Castle WD, et al. The relationship of inhaled sulfur dioxide reactivity to ingested metabisulfite sensitivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130:1027–1032.
60. Boner AL, Benedetti M, Spezia E, et al. Evaluation of the allergenicity of infant formulas in a guinea pig model. *Ann Allergy*. 1992;68:404–406.
61. Wang M, Wisniewski A, Pavord I, et al. Comparison of three inhaled non-steroidal anti-inflammatory drugs on the airway response to sodium metabisulphite and adenosine 5′-monophosphate challenge in asthma. *Thorax*. 1996;51(8):799–804.
62. VanSchoor J, Joos GF, Pauwels RA. Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, pharmacology, and implications for clinical research. *Eur Respir J*. 2000;16: 514–133.
63. Bellofiore S, Caltagirone F, Pennisi A, et al. Neutral endopeptidase inhibitor thiorphan increases airway narrowing to inhaled sodium metabisulfite in normal subjects. *Am J Resp Crit Care Med*. 1994;150:853–856.
64. Bannenberg G, Atzori L, Xue J, et al. Sulfur dioxide and sodium metabisulfite induce bronchoconstriction in the isolated perfused and ventilated guinea pig lung via stimulation of capsaicin-sensitive sensory nerves. *Respiration*. 1994;61(3):130–137.
65. Nannini Jr LJ, Hofer D. Effect of inhaled magnesium sulfate on sodium metabisulfite-induced bronchoconstriction in asthma. *Chest*. 1997;111(4):858–861.
66. Hamad AM, Wisniewski A, Range SP, et al. The effect of nitric oxide synthase inhibitor, L-NMMA, on sodium metabisulfite-induced bronchoconstriction and refractoriness in asthma. *Eur Respir J*. 1999;14:702–705.
67. Wells UM, Hanafi Z, Widdicombe JG. Sodium metabisulphite causes epithelial damage and increases sheep tracheal blood flow and permeability. *Eur Respir J*. 1996;9(5):976–983.
68. Mansour E, Ahmed A, Cortes A, et al. Mechanisms of metabisulfite-induced bronchoconstriction: evidence for bradykinin B2-receptor

stimulation. *Journal of Applied Physiology*. 1992;72(5):1831–1837.
69. Simon R, Goldfarb G, Jacobsen D. Blocking studies in sulfite sensitive asthmatics (SSA). *J Allergy Clin Immunol*. 1984;73(1 Pt 2):136.
70. Boxer MG, Bush RK, Harris KE, et al. The laboratory evaluation of IgE antibody to metabisulfites in patients skin test positive to metabisulfites. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82(4):622–626.
71. Selner J, Bush R, Nordlee J, et al. Skin reactivity to sulfite and sensitivity to sulfited foods in a sulfite sensitive asthmatic. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;79(1):241.
72. Simon RA, Wasserman SI. IgE mediated sulfite sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;77(1 Pt 2):157.
73. García-Ortega P, Scorza E, Teniente A. Basophil activation test in the diagnosis of sulphite-induced immediate urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:688.
74. Ortolani C, Mirone C, Fontana A, et al. Study of mediators of anaphylaxis in nasal wash fluids after aspirin and sodium metabisulfite nasal provocation in intolerant rhinitis patients. *Ann Allergy*. 1987;59:106–112.
75. Simon RA. Sulfite sensitivity. *Ann Allergy*. 1986;56:281–292.
76. Schwartz HJ. Observations on the use of oral sodium cromoglycate in a sulfite-sensitive asthmatic patient. *Ann Allergy*. 1986;57:36–37.
77. Bindhu PS, Christopher R, Mahadevan A, et al. Clinical and imaging observations in isolated sulfite oxidase deficiency. *J Child Neurol*. 2011;26:1036–1040.
78. Bush RK. Sulfite and aspirin sensitivity: who is most susceptible? *J Respir Dis*. 1987;8:23–32.
79. Taylor SL, Bush RK, Selner JC, et al. Sensitivity to sulfited foods among sulfite-sensitive subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;81(6):1159–1167.
80. Nagy SM, Teuber SS, Loscutoff SM, et al. Clustered outbreak of adverse reactions to a salsa containing high levels of sulfites. *J Food Prot*. 1995;58(1):95–97.
81. Bush RK, Taylor SL, Busse W. A critical evaluation of clinical trials in reactions to sulfites. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78(1):191–202.
82. Añíbarro B, Caballero T, García-Ara MC, et al. Asthma with sulfite intolerance in children: a blocking study with cyanocobalamin. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90(1):103–109.
83. Wedzicha B. *Chemistry of Sulphur Dioxide in Foods*. Barking, UK: Elsevier Applied Science Publishers; 1984.
84. Simon RA. Sulfite sensitivity. *Ann Allergy*. 1987;59:100–105.
85. Martin LB, Nordlee JA, Taylor SL. Sulfite residues in restaurant salads. *J Food Prot*. 1986;49(2):126–129.
86. Taylor SL, Bush RK, Busse WW. The sulfite story. *Assoc Food Drug Off Quart Bull*. 1985;49(4):185–193.
87. Halpern GM, Gershwin ME, Ough C, et al. The effect of white wine

upon pulmonary function of asthmatic subjects. *Ann Allergy*. 1985;55:686–690.
88. Howland WC, Simon RA. Restaurant-provoked asthma: sulfite sensitivity? *J Allergy Clin Immunol*. 1985;75(1):145.

30

Glutamato monosódico

Katharine M. Woessner *Allergy, Asthma and Immunology Training Program, Scripps Clinic Medical Group, San Diego, CA, USA*

Conceptos clave

- El glutamato es reconocido por los receptores del gusto de la lengua como *«umami»* (sabroso), junto con el dulce, el ácido, el salado y el amargo.
- El GMS se metaboliza rápidamente y de forma eficaz en la mucosa intestinal y el hígado en los adultos y los niños. A pesar del alto consumo materno de GMS, las concentraciones siguen siendo bajas en la circulación fetal. Por lo tanto, no se recomienda ninguna limitación del consumo de GMS en las mujeres embarazadas y los lactantes.
- El GMS se ha asociado anecdóticamente a una amplia gama de trastornos, como las migrañas, pero no se ha validado en estudios de provocación bien controlados. Las dietas bajas en GMS no deben recomendarse de forma empírica para los que padecen migrañas, ya que no existen evidencias científicas que respalden esta recomendación.
- El complejo sintomático GMS (formalmente, el síndrome del restaurante chino) puede producirse con altas dosis de GMS (3 g o más), en algunas personas, en ausencia de

alimentos, y es un trastorno autolimitado.

- Generalmente, la Food and Drug Administration reconoce que el GMS es seguro. Numerosos estudios no han podido demostrar que el GMS cause algunos problemas médicos agudos o crónicos graves en la población general.

Una carta escrita por el Dr. Robert Kwok en 1968 a los editores de la revista *New England Journal of Medicine* en la que describía lo que él llamó el síndrome del restaurante chino (SRC), con «adormecimiento de la parte posterior del cuello… con irradiación a los brazos y la espalda, debilidad general y palpitaciones», que él experimentaba solo cuando comía en los restaurantes chinos, inició la controversia pública que rodea al glutamato monosódico (GMS) y que continúa hasta nuestros días [1]. Aunque el Dr. Kwok tenía la hipótesis de que su complejo sintomático se debía al alcohol del vino chino que se utilizaba para cocinar, el contenido de sodio o el ingrediente saborizante GMS, la atención se centró en el GMS. Desde los años sesenta, la función del GMS se ha cuestionado no solo en lo que se conoce como el complejo sintomático GMS, sino también en otras reacciones adversas potenciales. Además del complejo sintomático GMS, la ingestión de GMS se ha asociado anecdóticamente al asma, la urticaria y el angioedema, la cefalea [2], los ataques de escalofríos en los niños, los trastornos psiquiátricos y las convulsiones. En las cuatro décadas transcurridas desde la publicación de la carta del Dr. Kwok, la extensa investigación no ha podido demostrar una relación clara y consistente entre la ingestión de GMS y el desarrollo de estas o de otras reacciones adversas en los seres humanos. A pesar de esto, persiste una fuerte sospecha con respecto al GMS en el ámbito público.

El quinto sabor: l-glutamato

Los seres humanos pueden detectar cuatro sabores primarios: dulce, salado, amargo y ácido. También hay un quinto sabor llamado *umami*, que describe la palatabilidad o exquisitez de un alimento, y se ha denominado «sensación de que la boca se hace agua» [3]. El ácido glutámico es un aminoácido no esencial que constituye aproximadamente el 20% de las proteínas de la dieta. Cuando se añade a los alimentos en forma de una sal de sodio, de potasio o de calcio, el glutamato aumenta la palatabilidad de los alimentos. Ikeda documentó por primera vez las cualidades únicas potenciadoras del sabor y el aroma del glutamato monosódico en 1908 después de aislarlo de las algas *Laminaria japonica,* que se han utilizado durante siglos en la cocina japonesa como un potenciador del sabor [4]. Su sabor característico, el *umami,* se transmite a través de su estructura estereoquímica, el l-glutamato monosódico; el isómero d no tiene un sabor característico. El GMS empezó a estar muy disponible en EE. UU. durante los años cuarenta.

El GMS se sintetiza comercialmente obteniendo proteínas, por lo general derivadas del trigo o de la soja, y realizando un lavado con ácido para aislar los aminoácidos. Después se añade un neutralizante, hidróxido de sodio, para formar la sal de sodio de cada aminoácido. Generalmente, el GMS constituye el 10-30% de la mezcla. Cuando hay presentes otros aminoácidos, se denomina proteína vegetal hidrolizada (HVP). El GMS también se produce por la fermentación de la pulpa de remolacha o la caña de azúcar. A continuación, se purifica hasta conseguir una pureza del 98%. En la tabla 30.1 se ofrece una lista de los nombres del GMS aprobados por la FDA. Desde 1986, la FDA ha permitido identificar el glutamato indirectamente en las etiquetas de los alimentos como HVP, HPP o HSP [5]. Las sales de glutamato se utilizan mucho en la fabricación de alimentos y en las industrias de restauración, y dan sabor a una amplia variedad de alimentos, como galletas, patatas fritas, sopas enlatadas y secas, mariscos enlatados, carnes, alimentos congelados, aderezos para ensaladas, y alimentos chinos y otros alimentos asiáticos. La FDA exige que se indique en la etiqueta «glutamato monosódico» cuando se añade GMS a los alimentos. Otras sales del ácido glutámico, como el glutamato monopotásico y el glutamato monoamónico, también tienen que declararse en las etiquetas y no pueden agruparse bajo «especias», «saborizante natural» u otros términos generales. Las sales se disocian rápidamente en las soluciones acuosas liberando glutamato libre.

Tabla 30.1

Etiquetado de los alimentos con glutamato monosódico (GMS).

Glutamato libre	Glutamato ligado
GMS	HVP
Glutamato monopotásico	HPP
Ácido glutámico	Saborizantes naturales

Clorhidrato del ácido glutámico	Aromas o saborizantes
Glutamato	Condimentos Extracto de kombu Extracto autolisado de levadura

La ingesta dietética normal de GMS en EE. UU. es de aproximadamente 1 g/día en su forma libre. Otros 0,55 g/día provienen del GMS añadido. Algunos alimentos contienen de forma natural concentraciones elevadas de glutamato libre, como el tomate (un 0,34% de GMS), el queso parmesano (un 1,5% de GMS) y la salsa de soja (un 1,3% de GMS) [1,6]. En el organismo, la tasa de transformación del GMS es de 5-10 g/h [6]. El glutamato se metaboliza de diferentes formas, como desaminación oxidativa, transaminación, descarboxilación y amidación. El GMS sufre una transaminación fácilmente para formar α-cetoglutarato, que se convierte en energía a través del ciclo de Krebs [7]. Los estudios en los seres humanos indican que el GMS que se ingiere con los alimentos solo produce un aumento muy pequeño de la concentración plasmática de glutamato en comparación con las concentraciones alcanzadas cuando se consume disuelto en agua o en un consomé [8]. Parece que la presencia de hidratos de carbono en las comidas reduce mucho las concentraciones plasmáticas de glutamato libre, incluso aunque contengan concentraciones muy altas de GMS. Cuando el GMS se administra en grandes cantidades (> 30 mg/kg de peso corporal) sin alimentos, las concentraciones séricas solo aumentan ligeramente, porque el metabolismo del glutamato en el intestino y el hígado es muy eficaz [6]. Las concentraciones plasmáticas elevadas debidas a dosis superiores a 5 g de GMS retornan a los valores basales en menos de 2 h [6]. Se ha demostrado que el glutamato es el sustrato oxidativo más importante para la mucosa intestinal, porque actúa como un precursor específico del glutatión, que tiene una función protectora para la mucosa intestinal frente a los daños del peróxido y frente a las toxinas de la dieta [9-11].

Los últimos estudios han demostrado una función del L-glutamato en la activación del eje intestino-cerebro y en la homeostasis energética [12]. Los receptores que median el sabor *umami*, T1R y mGluR1, se expresan en la mucosa digestiva de los seres humanos, las ratas y los ratones [13]. La administración intragástrica de L-glutamato aumenta la tasa de activación de las fibras aferentes del nervio vago en las ratas y se ha observado que aumenta el vaciado gástrico en los seres humanos [14]. Kusano et al. aprovecharon estos hallazgos y añadieron GMS a una bebida proteica energética para fomentar el vaciado gástrico en pacientes con dispepsia funcional [15].

Es probable que la exposición fetal y neonatal al glutamato sea pequeña. Aunque el glutamato puede atravesar la placenta, las concentraciones plasmáticas fetales no aumentan significativamente incluso tras la ingestión materna de 100 mg/kg de GMS [16]. Los estudios realizados por Stegink et al. en monas Rhesus preñadas demostraron que hasta que las concentraciones plasmáticas maternas de GMS no superaron los 2.000 µmol/l no se produjo un ligero aumento de las concentraciones fetales de GMS [17]. Estos datos

indican que la transferencia de glutamato desde la madre al feto es poco probable, incluso con una ingesta oral materna muy alta. Los lactantes, incluso los lactantes prematuros, pueden metabolizar más de 100 mg de GMS por kilogramo de peso corporal administrado en las fórmulas para lactantes [18]. En la leche materna hay glutamato libre junto con otros aminoácidos libres, y es uno de los aminoácidos más prevalentes, junto con la glutamina y la taurina [19]. Se especula que el glutamato libre de la leche materna tiene una función protectora que asegura el crecimiento intestinal y el aporte de sustratos funcionales al tejido nervioso [20].

Glutamato monosódico y neurotoxicidad

A finales de los años sesenta, surgieron inquietudes por la posible neurotoxicidad del GMS. Olney observó intoxicación provocada por el GMS en el sistema nervioso de roedores cuando se administró glutamato en grandes cantidades por vías no dietéticas a ratones recién nacidos [21]. La necrosis focal resultante del núcleo arqueado del hipotálamo causó alteración funcional de la capacidad reproductora y de la regulación del peso corporal en los ratones. El mecanismo propuesto para el daño neuronal es el paso del glutamato a través de la barrera hematoencefálica, que, como un transmisor excitador, produce la excitación continua de los receptores glutaminérgicos y depleción del ATP, y conduce a la muerte celular. Parece que los ratones recién nacidos son especialmente susceptibles a este fenómeno. Se han realizado al menos 21 estudios sobre los efectos de la neurotoxicidad provocada por el GMS en los primates y solo dos han sido positivos, y proceden del mismo laboratorio [22,23]. Las concentraciones sanguíneas umbral asociadas a la lesión neuronal en los ratones son de 100-130 µmol/dl en los recién nacidos, y llegan a 380 µmol/dl en los animales destetados y a > 630 µmol/dl en los ratones adultos [24]. En los seres humanos, estas concentraciones no se han registrado, incluso después de administrar bolos con dosis muy altas de GMS. El Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha señalado que la DE_{50} oral para que se produzcan lesiones hipotalámicas en los ratones recién nacidos es de ~ 500 mg de GMS/kg de peso corporal mediante sonda. En los seres humanos, la dosis aceptable más alta de GMS es de ~ 60 mg/kg de peso corporal; dosis más altas producen náuseas, por lo que su ingestión voluntaria es muy improbable [24].

En los ratones se han demostrado los efectos neuroendocrinos de la administración de dosis altas de glutamato, entre ellos la disminución de la secreción de la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) hipotalámica y de la secreción de la hormona de crecimiento (GH) hipofisaria, así como el aumento de las concentraciones séricas de la lutropina (LH) [6,23,25]. Estos efectos no se han demostrado en los seres humanos y las implicaciones de estos resultados siguen siendo desconocidas. La toxicidad aguda del glutamato se ha determinado con un valor de la DL_{50} de 16-20 g/kg de peso corporal [26]. No hay evidencias hasta la fecha de carcinogenicidad o teratogenicidad asociadas al GMS [3,27-32].

La FDA ha clasificado el GMS como generalmente reconocido como seguro (GRAS). La cantidad de GMS que se puede añadir a los alimentos está limitada solo por su palatabilidad. El JECFA ha evaluado el GMS y ha determinado que no es necesaria la limitación numérica para su uso en los alimentos [33]. Además, no hay pruebas que apoyen las recomendaciones para limitar la ingesta de GMS en las mujeres embarazadas o los lactantes. Sin

embargo, el comité sostiene que no deben añadirse aditivos alimentarios, en general, a los alimentos para lactantes que van a consumirse antes de las 12 semanas de edad [33]. Alrededor de la época en que se descubrió la neurotoxicidad provocada por el GMS en los ratones, se añadían grandes cantidades de GMS de forma habitual a las fórmulas para lactantes en EE. UU. Sin embargo, después de conocer estos datos, los fabricantes retiraron voluntariamente el GMS de sus productos.

Complejo sintomático del glutamato monosódico

La controversia que rodea al GMS como aditivo alimentario se originó a partir de una carta que escribió el Dr. Robert Kwok a los editores de la revista *New England Journal of Medicine* que se publicó en 1968, en la que describía un conjunto de síntomas que experimentaba cuando comía en restaurantes chinos [1], que consistían en adormecimiento de la parte posterior del cuello, debilidad general y palpitaciones. Este conjunto de síntomas empezó a conocerse como SRC. Más recientemente, se ha cambiado el nombre por complejo sintomático GMS. Según la definición de Settipane, el síndrome del restaurante es una reacción alimentaria adversa que se produce en los 20 min siguientes a la ingestión, con frecuencia mientras el paciente todavía está comiendo en el restaurante [34]. Después de la carta del Dr. Kwok en 1968, una serie de anécdotas han relacionado el GMS como el agente responsable del SRC. En 1968, Schaumburg informó sobre sus propias experiencias, que comprendían tensión de los músculos faciales, lagrimeo, fasciculaciones periorbitarias, entumecimiento del cuello y las manos, palpitaciones y síncope, que se producían en los 20 min siguientes tras haber tomado comida china en ocasiones separadas, y que se resolvían en 45 min. Informó de que había tenido hasta ocho experiencias al día sin secuelas [35]. Durante los siguientes 30 años se realizaron numerosos estudios de provocación en los seres humanos para intentar determinar la asociación entre el GMS y la entidad clínica del complejo sintomático GMS.

En general, los estudios de provocación con GMS plantean grandes problemas debido a sus propiedades de sabor distintas, que dificultan la realización de pruebas ciegas. La interpretación de algunos estudios de provocación se ha visto obstaculizada por la falta de un vehículo alimentario. Como se ha señalado antes, el metabolismo del GMS aumenta por la presencia de hidratos de carbono metabolizables, lo que caracteriza la mayoría de los encuentros dietéticos con el GMS. La extrapolación de las provocaciones sin alimentos a las situaciones «en uso» puede no ser válida [36].

En uno de los primeros estudios de provocación con GMS, Schaumburg et al. descubrieron una curva dosis oral-respuesta para el GMS y llegaron a la conclusión de que todos los sujetos a los que realizaron la prueba al final experimentarían fenómenos sensitivos si ingerían suficiente GMS [37]. En los estudios doble ciegos realizados por Kenney [38], y Kenney y Tidball [39], se identificaron personas que experimentaron síntomas específicos con el GMS de forma relativamente habitual, pero solo cuando el GMS se administraba en cantidades o concentraciones mucho mayores de las que se encuentran habitualmente en una dieta normal. En los estudios doble ciegos realizados en Italia y el Reino Unido no se encontraron diferencias entre la sensación

experimentada tras la ingestión de GMS o un placebo [40,41].

Geha et al. [42,43] emprendieron un ambicioso estudio de provocación doble ciego, controlado con placebo (DCCP), multicéntrico, con un diseño cruzado, para evaluar las reacciones supuestamente causadas por el GMS en 130 sujetos sensibles al GMS según informaron ellos mismos. Sus esfuerzos comprendieron cumplir los criterios establecidos por el informe FASEB de agosto de 1995 sobre el GMS, que recomendaba que, para confirmar el complejo sintomático GMS, los síntomas deben reproducirse cuando se realizan tres provocaciones DCCP con GMS en ocasiones diferentes, y no debe producirse ninguna respuesta con el placebo [44]. En tres de sus cuatro protocolos (A-D), el glutamato monosódico se administró sin alimentos. La respuesta positiva se definió como la presencia de al menos 2 de los 10 síntomas que se había observado que se producían después de la ingestión de alimentos que contenían GMS. Participaron 110 sujetos que se sometieron a cuatro provocaciones con 5 g de GMS, controladas con placebo, consecutivas. Solo 2 de los 110 sujetos, o el 1,8%, que habían informado de que habían tenido antes reacciones al GMS respondieron a 5 g de GMS en las cuatro provocaciones. Los datos del estudio indican que grandes dosis de GMS administradas sin alimentos pueden provocar más síntomas que el placebo en las personas que creen que sufren reacciones frente al GMS. Sin embargo, no se observaron efectos ni persistentes ni graves de la ingestión de GMS, y la frecuencia de las respuestas fue muy baja [42,43]. No se produjeron respuestas cuando el GMS se administró con alimentos. Estos datos confirman una vez más la escasa frecuencia del complejo sintomático GMS, incluso entre las personas que creen ser hipersensibles al GMS.

Ha sido difícil determinar la prevalencia de la hipersensibilidad al GMS en la población general. La estimación de las reacciones adversas a un ingrediente alimentario en particular a través de cuestionarios puede ser algo muy subjetivo y parcial. Esto ha complicado la estimación de la incidencia del complejo sintomático GMS en la población general. Reif-Lehrer informó de que el 25% de la población encuestada creía que había experimentado síntomas relacionados con el GMS [45]. Esta encuesta incluía varias preguntas inductivas, cerradas, que probablemente evocaban muchas respuestas positivas falsas. En una encuesta realizada en 1977, Kerr et al. observaron que en la comunidad de la Harvard University Medical School nadie informó de que había experimentado la tríada de síntomas del SRC, y que el 3-7% de los sujetos podían clasificarse como que habían experimentado «posiblemente el síndrome del restaurante chino» [46]. En un estudio de 1979, Kerr et al. utilizaron un panel nacional de consumidores para seleccionar un grupo representativo para mejorar la precisión de la extrapolación a la población estadounidense en general, y descubrieron que la prevalencia del complejo sintomático GMS era del 2% [47]. Como han demostrado los estudios clínicos, la incidencia del complejo sintomático GMS parece ser bastante baja.

Todavía no se conoce bien la fisiopatología del complejo sintomático GMS. Está claro que no es el resultado de un proceso mediado por IgE. Se han

propuesto muchas teorías para explicar este trastorno. Ghadimi et al. propusieron que los síntomas del complejo sintomático GMS están relacionados con un aumento de la acetilcolina; este grupo fue capaz de demostrar una atenuación de los síntomas en pacientes previamente tratados con atropina [48]. Gajalakshmi et al. apoyaron más esta teoría cuando demostraron la capacidad del GMS para producir efectos espasmógenos en el íleon aislado de cobayas; la atropina también bloqueó estos efectos [49]. El ácido glutámico es un precursor de la acetilcolina, lo que puede explicar estos resultados. Folkers et al. indicaron que la deficiencia de vitamina B_6 puede desempeñar una función en el desarrollo del complejo sintomático GMS [50,51], mientras que Kenney ha indicado que los síntomas clínicos son el resultado de la disfunción esofágica o de la esofagitis por reflujo [39]. Más recientemente, Scher y Scher han propuesto que la producción de óxido nítrico puede ser el mediador en la patogenia del complejo sintomático GMS [52]. Nguyen-Duong en 2001 demostró que la glicina potenciaba la relajación vascular de las arterias coronarias porcinas provocada por el glutamato, y propuso que esta acción vasodilatadora podría ser responsable de la rubicundez y las palpitaciones asociadas al complejo [53]. A pesar de estas distintas hipótesis y de 30 años de investigación, todavía no se conoce el mecanismo causal.

Asma

A principios de los años ochenta, varios informes indicaron que el GMS podía provocar broncoespasmo en los asmáticos. En 1981, Allen y Baker informaron de su experiencia con dos mujeres jóvenes que habían desarrollado asma potencialmente mortal después de la ingestión de GMS cuando comieron en restaurantes chinos [54]. El asma comenzó 12-14 h después de la ingestión de los alimentos que contenían GMS. Allen y Baker realizaron estudios de provocación alimentaria oral, simple ciegos, en ambas pacientes y observaron que las cápsulas de 2,5 g de GMS provocaban asma 11-12 h después de la ingestión. Posteriormente, en 1987, Allen et al. realizaron provocaciones con GMS, simple ciegas, controladas con placebo, en el hospital, a 32 pacientes asmáticos; se sospechaba que 14 de ellos eran sensibles al GMS por sus antecedentes y 18 tenían asma inestable con broncoespasmo provocada por el ácido acetilsalicílico, el ácido benzoico, la tartracina o los sulfitos [55]. Como describió Stevenson en 2000, varios problemas se asociaron a este estudio: la teofilina se suspendió 1 día antes de las provocaciones con el placebo, algunos pacientes recibieron tratamiento broncodilatador por inhalación en las 3 h anteriores a su primera provocación, el broncoespasmo se midió por el flujo espiratorio máximo (FEM) de esfuerzo en lugar de por las curvas de flujo-volumen y el FEM de referencia mostraba mucha variabilidad, consistente con asma inestable [56]. Aunque Allen et al. llegaron a la conclusión de que en 14 pacientes el asma empeoró 1-12 h después de la ingestión de GMS, estos factores limitantes hicieron que fuera difícil

interpretar los resultados [55]. Lo que los autores del estudio interpretaron como asma provocada por el GMS podría haber sido solo la variabilidad del flujo máximo indicativa de asma activa subyacente.

En otros cinco estudios se intentó aclarar la cuestión de si el GMS produce broncoespasmo en los asmáticos utilizando provocaciones doble ciegas. Schwartzstein et al. no observaron ningún empeoramiento del asma producida por el GMS en 12 asmáticos tras la provocación con 25 mg de GMS/kg de peso corporal [57]. En este estudio participaron pacientes con asma leve, sin antecedentes de síntomas producidos por el GMS o por comer en restaurantes chinos. Además, las dosis de glutamato monosódico fueron inferiores a las utilizadas en el estudio de Allen y Bakers de 1987. En un segundo estudio, Moneret-Vautrin publicó un informe sobre el broncoespasmo retardado que se produjo en 2 de 30 pacientes asmáticos tras la provocación con GMS [58]. La evidencia de broncoconstricción se definió por una disminución del 15% de las determinaciones de la velocidad del flujo máximo. Si se aplicaran los mismos criterios para la broncoespasticidad utilizados en el informe de Allen y Baker (el 20% de disminución a partir del valor de referencia, el «valor más bajo registrado durante la provocación simple ciega con el placebo») a los sujetos del estudio de Moneret-Vautrin, los dos pacientes no encajarían en la definición de una respuesta positiva, ya que la disminución fue inferior al 20%.

En un tercer estudio realizado por Germano et al., los valores del FEV_1 de 1 de 30 asmáticos disminuyeron significativamente durante una prueba de provocación alimentaria oral, simple ciega, de cribado, con GMS (hasta 6 g) [59]. Sin embargo, cuando se repitió la provocación con la misma dosis (6 g de GMS), pero doble ciega y controlada con placebo, a la persona que había reaccionado antes, la respuesta fue negativa. Este estudio fue criticado porque solo 2 de los 30 pacientes asmáticos tenían antecedentes de empeoramiento del asma después de comer en un restaurante chino. El informe también existe solo en forma de resumen. En un estudio de 1998, Woods et al. [60] realizaron pruebas de provocación doble ciegas, controladas con placebo, a 12 asmáticos que habían notificado que el GMS les había causado crisis asmáticas. Incorporaron controles elaborados en su estudio, como una dieta de evitación de GMS estricta, espirometría en el domicilio (mediciones del FEM) antes y después de las provocaciones, así como un protocolo doble ciego, controlado con placebo. La provocación se realizó con 1 y 5 g de GMS. El estudio fue completamente negativo, ninguno de los sujetos reaccionó a ninguna dosis. Una leve crítica de este trabajo es el pequeño número de participantes.

Aunque Allen et al. habían indicado previamente que los asmáticos con broncoconstricción provocada por aditivos alimentarios o el ácido acetilsalicílico tenían más probabilidades de experimentar broncoespasmo relacionado con el GMS, Woessner et al. [61] demostraron que este no es el caso en un estudio realizado en 1999. En este estudio se hicieron pruebas a dos grupos: 30 asmáticos que creían que la ingestión de GMS empeoraba su

asma y 70 sujetos con enfermedad respiratoria agravada por el ácido acetilsalicílico (ERAAA) demostrada, una población identificada por Allen y Baker como de alto riesgo para el broncoespasmo provocado por el GMS [55]. Los fármacos antiasmáticos de mantenimiento, como los corticoesteroides inhalados y sistémicos y la teofilina, no se suspendieron, pero los β-agonistas inhalatorios sí. Se reclutó a los pacientes para una provocación DCCP si los valores del FEV_1 eran al menos del 70% del valor previsto sin el uso de inhaladores broncodilatadores. El primer día consistió en provocaciones simple ciegas con placebo para evaluar el valor de referencia pulmonar. Si los valores del FEV_1 variaban un 10% o menos en el día del placebo, se realizaba una prueba de provocación a los pacientes con 2,5 g de GMS después de un desayuno bajo en GMS. Durante las siguientes 24 h se registraron los síntomas adversos y los valores del FEV_1. Los pacientes cuyos valores del FEV_1 disminuían al menos un 20% se sometían después a dos provocaciones más con GMS, ciegas, controladas con placebo. En la provocación inicial con GMS, solo un paciente de los 30 experimentó una disminución del FEV_1 del 20%, aunque no tuvo síntomas. El FEV_1 no disminuyó en las dos provocaciones siguientes DCCP con GMS. La prueba de provocación con GMS no fue positiva en ninguno de los 70 pacientes con ERAAA.

No parece que exista ninguna evidencia sólida de que el GMS pueda provocar broncoespasmo en los asmáticos. Debido al número limitado de estudios realizados hasta la fecha, es necesario investigar más antes de poder hacer ninguna afirmación firme sobre que el GMS provoca broncoespasmo.

Urticaria y angioedema

En la bibliografía hay muy pocos informes de casos de angioedema o urticaria provocados por el GMS. Un informe de Squire [62] publicado en *The Lancet* describía a un varón de 50 años de edad con angioedema recurrente de la cara y las extremidades que se relacionó temporalmente con la ingestión de una mezcla de sopa que contenía mucho GMS. Una provocación simple ciega, controlada con placebo, con la base de la sopa provocó angioedema 24 h después de la ingestión. En una prueba de provocación gradual utilizando solo GMS, se produjo angioedema 16 h después de la provocación. Se notificó que los episodios de angioedema remitieron con la evitación de los alimentos que contenían GMS.

Aunque no se ha evaluado ampliamente, se han realizado varios estudios en los que se ha analizado la función del GMS en la urticaria. En 1985, Genton et al. [63] estudiaron la hipersensibilidad a 28 aditivos alimentarios, entre ellos el GMS, en 19 pacientes con urticaria idiopática crónica (UIC). Con un protocolo simple ciego, 4 de los 19 sujetos tuvieron reacciones positivas, definidas por un aumento de la urticaria en un plazo de 18 h después de la provocación. En 1986, Supramaniam y Werner [64] evaluaron a 36 niños con asma o urticaria. Se produjeron tres reacciones positivas en este estudio

controlado con placebo, en el que se administraron un placebo, ocho aditivos y ácido acetilsalicílico a intervalos de 4 h. No se especificó si las reacciones fueron pulmonares o dermatológicas. En un estudio que realizaron Botey et al. [65] en España en 1998, se describió el estudio diagnóstico de cinco niños con angioedema o urticaria que se presentaron para la evaluación de una posible alergia farmacológica. Se prestó especial atención a los antecedentes dietéticos en relación con los aditivos, incluido el GMS. Después de una dieta de 2 días sin aditivos conocidos, se administró a estos pacientes 50 mg de GMS por vía oral de forma simple ciega: si no se producía una reacción en 1 h, se administraban otros 100 mg. En tres de los cinco niños la urticaria recurrió 1, 2 y 12 h después de la ingestión; uno desarrolló eritema pruriginoso cutáneo en 1 h, y en el quinto se produjeron dolor abdominal y diarrea después de la ingestión de 50 mg de GMS.

Los informes de la bibliografía sobre la urticaria o el angioedema posiblemente provocados por el GMS no aclaran si el GMS fue el agente desencadenante. La evaluación de la urticaria o el angioedema provocados por el GMS debe abordarse con un protocolo doble ciego, controlado con placebo, para obtener una imagen más clara de la función del GMS en la urticaria y el angioedema. Simon [66] abordó estas cuestiones en un informe del año 2000 sobre las pruebas de provocación con aditivos alimentarios realizadas en 65 pacientes con urticaria crónica. Los sujetos se sometieron inicialmente a provocaciones simple ciegas con 2,5 g de GMS. Se obtuvo una puntuación cutánea de referencia de la urticaria (que recuerda la puntuación de las quemaduras). Este sistema de puntuación se basa en la «regla de los nueves», en la que el cuerpo se divide en áreas del 9%. Cada una de estas áreas del organismo se califica con una escala de 0 a 4 (0 = sin urticaria; 1 = urticaria que afecta hasta al 25% de esa área; 2 = hasta un 50% de esa área; 3 = urticaria que afecta hasta al 75%, y 4 = urticaria difusa en esa zona). Una puntuación de 9, o un aumento del 30% de la puntuación de referencia de la urticaria, se considera una provocación positiva. Las provocaciones simple ciegas fueron positivas en dos sujetos. No hubo provocaciones DCCP con GMS positivas. Por lo tanto, como ocurre para el complejo sintomático GMS y el broncoespasmo provocado por el GMS, es probable que la participación del GMS en el desarrollo de urticaria y angioedema sea bastante infrecuente.

Cefalea

Aunque muchas personas creen que tienen reacciones adversas alimentarias y a aditivos alimentarios, en pocas se ellas se ha confirmado la hipersensibilidad mediante una evaluación objetiva. Por lo tanto, no es sorprendente que el GMS se haya asociado a un gran número de molestias físicas y psiquiátricas. De todos los síntomas adversos que se cree que pueden atribuirse a la ingestión de GMS, la cefalea fue el síntoma que se notificó con más frecuencia al Adverse Reaction Monitoring System de la FDA entre 1980 y 1995 [67]. En 1969, Schaumburg et al. [37] realizaron uno de los primeros

estudios formales de los síntomas potencialmente asociados a la ingestión de GMS. El estudio indicó que los tres síntomas principales consistían en una sensación de quemazón, presión o rigidez facial, y dolor torácico. La cefalea se produjo en una minoría de los sujetos. Ratner et al. [68], en 1984, describieron a cuatro pacientes con cefalea relacionada con el GMS. Se evaluaron con una prueba doble ciega que consistió en la administración de salsa de soja por vía sublingual a la que se le había añadido o no 1,5-2 g de GMS. En estos pacientes se produjeron cefaleas recurrentes de 15 min a 2 h después de la administración sublingual de la salsa de soja que contenía GMS, pero no cuando se administró la salsa de soja con el «placebo» y, según los informes, los síntomas se aliviaron al evitar el GMS. No se intentó disimular el sabor de las dos formulaciones de salsa de soja. Por otra parte, se podría argumentar que realmente no había controles negativos debido al alto contenido de glutamato natural en la salsa de soja. En 1991, Scopp describió a dos pacientes con cefalea crónica cuya frecuencia disminuyó cuando evitaron el GMS. No se realizaron pruebas objetivas [69]. Yang et al. [70] realizaron una prueba de provocación controlada con placebo con 5 g de GMS en sujetos que se habían identificado a sí mismos como sensibles al GMS. Una respuesta positiva consistía en dos o más síntomas índice. Las tasas de reacción al GMS o al placebo no fueron estadísticamente diferentes en este grupo de 61 sujetos que se habían identificado a sí mismos como sensibles al GMS. Si el resultado de la provocación era positivo, se realizaba otra prueba de provocación gradual, ciega, controlada con placebo, con GMS. Una vez más, hubo una alta tasa de respuesta al placebo, pero en algunos pacientes la asociación entre los síntomas (como cefalea, rubefacción, rigidez muscular, entumecimiento/hormigueo y debilidad generalizada) y el GMS fue estadísticamente significativa.

Hay pocas teorías sobre la etiología de la cefalea provocada por el GMS. En 1990, Merritt et al. descubrieron que las concentraciones altas de glutamato causaban contracciones dependientes de la concentración de la aorta extirpada de los conejos [71]. Estos autores propusieron que una respuesta vascular similar podría explicar la cefalea provocada por el GMS. Sin embargo, hay pocos datos que indiquen que el GMS puede atravesar la barrera hematoencefálica intacta. Un trabajo más reciente en seres humanos ha demostrado que las inyecciones locales de dosis altas de glutamato en el músculo masetero de las personas sanas producen dolor intenso, pero de corta duración, y aumento de la sensibilidad mecánica [72,73]. Cuando se intentó reproducir esto con la administración oral en varones voluntarios sanos, no se produjeron cefalea predecible ni aumento del umbral del dolor por presión [74]. A pesar de la creencia generalizada de que el GMS puede provocar migrañas, hay una escasez llamativa de bibliografía que apoye esta afirmación. Por lo tanto, no deben recomendarse dietas bajas en GMS de forma empírica a los pacientes con cefalea crónica, ya que no se basa en un hecho científico claro y es probable que solo sea una carga innecesaria para estos pacientes.

El glutamato monosódico y la Food and Drug Administration

Debido a los continuos informes de reacciones adversas al GMS, la FDA hizo un contrato con FASEB en 1992 para realizar una revisión científica segura de los efectos del glutamato en los alimentos. El informe FASEB se presentó en 1995. El complejo sintomático GMS se definió como un complejo agudo, temporal y autolimitado que comprende lo siguiente: 1) una sensación de ardor en la parte posterior del cuello, los antebrazos y el pecho; 2) presión o tirantez facial; 3) dolor torácico; 4) cefalea; 5) náuseas; 6) hormigueo y debilidad en la parte superior del cuerpo; 7) palpitaciones; 8) adormecimiento en la parte posterior del cuello, los brazos y la espalda; 9) broncoespasmo (solo en los asmáticos), y 10) somnolencia. El informe concluyó que, aunque no había evidencias científicamente verificables de los efectos adversos en la mayoría de las personas expuestas a altas concentraciones de GMS, existía documentación suficiente para indicar que hay un subgrupo de personas presumiblemente sanas que responden, generalmente en la hora siguiente a la exposición, con manifestaciones del complejo sintomático GMS cuando se exponen a una dosis oral de GMS de 3 g en ausencia de alimentos [75]. Este informe señala que los datos clave se relacionan con las provocaciones con una sola dosis en cápsulas o soluciones y tienen una capacidad limitada para predecir las reacciones adversas derivadas del uso del GMS en los alimentos. Es bien sabido que los hidratos de carbono regulan en gran medida la absorción del GMS, lo que dificulta mucho la extrapolación a la experiencia en el mundo real. El memorando Hattan también indica que la FDA no considera que las evidencias sobre la hipersensibilidad al GMS en los asmáticos sean convincentes y cuestiona su inclusión en el complejo sintomático GMS [75].

El informe FASEB llegó a la conclusión de que no hay pruebas que apoyen que el GMS de la dieta u otras formas de glutamato libre causen problemas médicos graves, a largo plazo, producidos por lesiones neuronales degenerativas, o los empeoren [76]. Se aceptó que los efectos neurotóxicos del GMS se limitan a los animales que recibieron dosis muy altas por vía parenteral, farmacológica, o por otros medios no dietéticos.

Conclusión

En general, los datos disponibles sobre el GMS reflejan que su uso como aditivo alimentario es seguro en la población general. Los datos toxicológicos del GMS no han demostrado efectos graves en el sistema nervioso de los seres humanos. Además, los estudios metabólicos realizados en lactantes y adultos han demostrado la utilización inmediata y rápida del exceso de glutamato, y que las concentraciones séricas de glutamato no aumentan aunque se ingieran grandes cantidades de GMS con hidratos de carbono. Los estudios DCCP realizados cuidadosamente indican que es probable que la ingestión de GMS no tenga efectos adversos, incluso en personas que ellas mismas sospechan que sí reaccionan al GMS [42,43,61]. No se ha documentado claramente que el GMS cause broncoespasmo, urticaria, angioedema o migraña. Es posible que las dosis altas, de más de 3 g, de GMS ingeridas con el estómago vacío y sin tomar nada más puedan producir el complejo sintomático GMS. Es probable que este síndrome sea poco frecuente y transitorio, y se resuelva sin tratamiento. En conclusión, no hay evidencias claras en la bibliografía científica actual que documenten que el GMS pueda ser una causa de cualquier problema médico agudo o crónico grave en la población general.

Bibliografía

1. Kwok R, Chinese restaurant syndrome. *N Engl J Med*. 1968;278:796.
2. Chinese restaurant syndrome. *Can Med Assoc J*. 1968;99(24):1206–1207.
3. Yamaguchi S. *Fundamental Properties of Umami in Human Taste Sensation*. New York: Marcel Dekker; 1987.
4. Ikeda K. On the taste of the salt of glutamic acid (new seasonings). *J Tokyo Chem Soc*. 1909:820–836.
5. Schultz WB. Food labeling; declaration of free glutamate in food. *Fed Regist*. 1996;61(178):48102–48110: 21 CFR Part 101 [Docket No 96N-0244].
6. Filer Jr LJ, Stegink LD. A report of the proceedings of an MSG workshop held August 1991. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1994;34(2):159–174.
7. Meisler A. Biochemistry of glutamate glutamine and glutathione. In: Filer LJ, Garattini S, Kare MR, Reynolds WA, Wurtman RJ, eds. *Glutamic Acid: Advances in Biochemistry and Physiology*. New York: Raven Press; 1979:69–84.
8. Stegnik LD, Bell EF, Daabees TT, Anderson DW, Wilbur LZ, Filer LJ. Factors influencing utilization of gylcine glutamate and aspartate in clinical products. In: Blackburn GL, Grant JP, Young VR, eds. *Amino Acids: Metabolism and Medical Applications*. MA: John Writs; 1983:123–141.
9. Reeds PJ, Burrin DG, Jahoor F, Wykes L, Henry J, Frazer EM. Enteral glutamate is almost completely metabolized in first pass by the gastrointestinal tract of infant pigs. *Am J Physiol*. 1996;270(3 Pt. 1):E413–E418.
10. Reeds PJ, Burrin DG, Stoll B, Jahoor F. Intestinal glutamate metabolism. *J Nutr*. 2000;130(4S Suppl.):978S–982S.
11. Reeds PJ, Burrin DG, Stoll B, et al. Enteral glutamate is the preferential source for mucosal glutathione synthesis in fed piglets. *Am J Physiol*. 1997;273(2 Pt. 1):E408–E415.
12. Kondoh T, Mallick HN, Torii K. Activation of the gut-brain axis by dietary glutamate and physiologic significance in energy homeostasis. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(3):832S–837S.
13. Bezencon C, le Coutre J, Damak S. Taste-signaling proteins are coexpressed in solitary intestinal epithelial cells. *Chem Senses*. 2007;32(1):41–49.
14. Zai H, Kusano M, Hosaka H, et al. Monosodium L-glutamate added to a high-energy, high-protein liquid diet promotes gastric emptying. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(1):431–435.
15. Kusano M, Zai H, Hosaka H et al. New frontiers in gut nutrient sensor research: monosodium L-glutamate added to a high-energy, high-protein liquid diet promotes gastric emptying: a possible therapy for

patients with functional dyspepsia. J Pharmacol Sci 112(1):33-36.
16. Stegink LD, Filer Jr LJ, Baker GL. Monosodium glutamate: effect of plasma and breast milk amino acid levels in lactating women. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1972;140(3):836–841.
17. Stegnik LD, Ptikin RM, Reynolds WA, Filer Jr LJ, Boaz DP, Brummel MC. Placental transfer of glutamate and its metabolites in the primate. *Am J Obstet Gynecol*. 1975;122:70–78.
18. Tung TC, Tung TS. Serum free amino acid levels after oral glutamate intake in infant and adult humans. *Nutr Rep Int*. 1980;22:431–443.
19. Agostoni C, Carratu B, Boniglia C, Riva E, Sanzini E. Free amino acid content in standard infant formulas: comparison with human milk. *J Am Coll Nutr*. 2000;19:434–438.
20. Agostoni C, Jochum F, Meinardus P, et al. Total glutamine content in preterm and term human breast milk. *Acta Paediatr*. 2006;95:985–990.
21. Olney JW. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science*. 1969;164(880):719–721.
22. Olney JW, Sharpe LG. Brain lesions in an infant rhesus monkey treated with monosodium glutamate. *Science*. 1969;166:386–388.
23. Olney JW, Sharpe LG, Fergin LD. Glutamate-induced brain damage in infant primates. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1972;31:464–488.
24. Walker R, Lupien JR. The safety evaluation of monosodium glutamate. *J Nutr*. 2000;130(4S Suppl.):1049S–1052S.
25. Wakabayashi I, Hatano H, Minami S, et al. Effects of neonatal monosodium glutamate on plasma growth hormone, (GH) response to GH-releasing factor in adult male and female rats. *Brain Res*. 1986;372:361–366.
26. Morikyi HIM. Acute toxicity of monosodium L-glutamate in mice and rats. *Pharmacometrics*. 1979;5:433–436.
27. Shibata MA, Tanaka H, Kawabe M, Sano M, Hagiwara A, Shirai T. Lack of carcinogenicity of monosodium L-glutamate in Fischer 344 rats. *Food Chem Toxicol*. 1995;33(5):383–391.
28. Owen G, Cherry CP, Prentice DE, Worden AN. The feeding of diets containing up to 10% MSG to beagle dogs for two years. *Toxicol Lett*. 1978;1:217–219.
29. Ebert AG. Adverse effects of monosodium glutamate. *J Asthma*. 1983;20(2):159–164.
30. Ebert AG. The dietary administration of monosodium glutamate or glutamic acid to c-57 black mice for two years. *Toxicol Lett*. 1979;3:65–70.
31. Ebert AG. The dietary administration of L-monosodium glutamate DL-monosodium glutamate and L-gluatmic acid to rats. *Toxicol Lett*. 1979;3:71–78.
32. Ishidate Jr M, Sofuni T, Yoshikawa K, et al. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem Toxicol*. 1984;22:623–636.

33. WHO. *L-Glutamic acid and its ammonium, calcium, and monosodium and potassium salts Toxicological Evaluation of Certain Food Additives. 31st Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food additives*. New York: Cambridge University Press; 1988:97–161.
34. Settipane GA. The restaurant syndromes. *N Engl Reg Allergy Proc*. 1987;8(1):39–46.
35. Schaumburg HH, Byck R. Sin cib-syn: accent on glutamate. *N Engl J Med*. 1968;279:105.
36. Tarasoff L, Kelly MF. Monosodium L-glutamate: a double-blind study and review. *Food Chem Toxicol*. 1993;31(12):1019–1035.
37. Schaumburg HH, Byck R, Gerstl R, Mashman JH. Monosodium L-glutamate: its pharmacology and role in the Chinese restaurant syndrome. *Science*. 1969;163(869):826–828.
38. Kenney RA. Placebo controlled studies of human reaction to oral monosodium L-glutamate. In: Filer LJ, Garattini S, Kare MR, Reynolds WA, Wurtman RJ, eds. *Glutamic Acid: Advances in Biochemistry and Physiology*. New York: Raven Press; 1979:363–373.
39. Kenney RA, Tidball CS. Human susceptibility to oral monosodium L-glutamate. *Am J Clin Nutr*. 1972;25(2):140–146.
40. Morselli PL, Garattini S. Monosodium glutamate and the Chinese restaurant syndrome. *Science*. 1979;227:611–612.
41. Zanda G, Franciosi P, Tognoni G, et al. A double blind study on the effects of monosodium glutamate in man. *Biomedicine*. 1973;19(5):202–204.
42. Geha RS, Beiser A, Ren C, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, multiple-challenge evaluation of reported reactions to monosodium glutamate. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(5):973–980.
43. Geha RS, Beiser A, Ren C, et al. Review of alleged reaction to monosodium glutamate and outcome of a multicenter double-blind placebo-controlled study. *J Nutr*. 2000;130(4S Suppl):1058S–1062S.
44. Raiten DJ, Talbot JM, Fisher KD, Raiten DJ, Talbot JM, Fisher KD, eds. *Analysis of Adverse Reactions to Monosodium Glutamate (MSG)*. Bethesda, MD: American Institute of Nutrition; 1995.
45. Reif-Lehrer L. A questionnaire study of the prevalence Chinese restaurant syndrome. *Fed Am Soc Exp Biol*. 1977;36:1617–1623.
46. Kerr GR, Wu-Lee M, El-Lozy M, McGandy R, Stare FJ. Objectivity of food-symptomatology surveys. Questionnaire on the "Chinese restaurant syndrome". *J Am Diet Assoc*. 1977;71(3):263–268.
47. Kerr GR, Wu-Lee M, El-Lozy M, McGandy R, Stare F. Food symptomatology questionnaires: risks of demand-bias questions and population-based surveys. In: Filer LJ, Garattini S, Kare MR, Reynolds WA, Wurtman RJ, eds. *Glutamic Acid: Advances in Biochemistry and Physiology*. New York: Raven Press; 1979:375–387.
48. Ghadimi H, Kumar S, Abaci F. Studies on monosodium glutamate ingestion. I. Biochemical explanation of the Chinese restaurant

syndrome. *Biochem Med*. 1971;5:447–456.
49. Gajalakshmi BS, Thiagarajan C, Yahya GM. Parasympathomimetic effects of monosodium glutamate. *Indian J Physiol Pharmacol*. 1977;21(1):55–58.
50. Folkers K, Shizukuishi S, Willis R, Scudder SL, Takemura K, Longenecker JB. The biochemistry of vitamin B6 is basic to the cause of the Chinese restaurant syndrome. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem*. 1984;365(3):405–414.
51. Folkers K, Shizukuishi S, Scudder SL, Willis R, Takemura K, Longenecker JB. Biochemical evidence for a deficiency of vitamin B6 in subjects reacting to monosodium L-glutamate by the Chinese restaurant syndrome. *Biochem Biophys Res Commun*. 1981;100(3):972–977.
52. Scher W, Scher BM. A possible role for nitric oxide in glutamate (MSG)-induced Chinese restaurant syndrome, glutamate-induced asthma, "hot-dog headache", pugilistic Alzheimer's disease and other disorders. *Med Hypotheses*. 1992;38(3):185–188.
53. Nguyen-Duong J. Vasorelaxation induced by L-glutamate in porcine coronary arteries. *J Toxicol Environ Health*. 2001;62:643–653.
54. Allen DH, Baker GJ. Chinese restaurant asthma. *N Engl J Med*. 1981;278:796.
55. Allen DH, Delohery J, Baker G. Monosodium L-glutamate-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80(4):530–537.
56. Stevenson DD. Monosodium glutamate and asthma. *J Nutr*. 2000;130(4S Suppl):1067S–1073S.
57. Schwartzstein RM, Kelleher M, Weinberger SE, Weiss JW, Drazen JM. Airway effects of monosodium glutamate in subjects with chronic stable asthma. *J Asthma*. 1987;24(3):167–172.
58. Moneret-Vautrin DA. Monosodium glutamate-induced asthma: study of the potential risk of 30 asthmatics and review of the literature. *Allerg Immunol (Paris)*. 1987;19(1):29–35.
59. Germano P, Cohen SG, Hahn B, Metcalfe DD. An evaluation of clinical reactions to monosodium glutamate (MSG) in asthmatics, using a blinded, placebo-controlled challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;87:177.
60. Woods RK, Weiner JM, Thien F, Abramson M, Walters EH. The effects of monosodium glutamate in adults with asthma who perceive themselves to be monosodium glutamate-intolerant. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(6 Pt. 1):762–771.
61. Woessner KM, Simon RA, Stevenson DD. Monosodium glutamate sensitivity in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2 Pt. 1):305–310.
62. Squire Jr EN. Angio-oedema and monosodium glutamate. *Lancet*. 1987;1(8539):988.
63. Genton C, Frei PC, Pecond A. Value of oral provocation tests to aspirin and food additives in the routine investigation of asthma and

chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;76:40–45.
64. Supramaniam G, Werner JO. Artificial food additive intolerance in patients with angio-edema and urticaria. *Lancet*. 1986;2:907–909.
65. Botey J, Cozzo M, Marin A, Eseverri JL. Monosodium glutamate and skin pathology in pediatric allergology. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1988;16(6):425–428.
66. Simon RA. Additive-induced urticaria: experience with monosodium glutamate (MSG). *J Nutr*. 2000;130(4S Suppl.):1063S–1066S.
67. Gray D. Food and Drug Administration Memorandum, glutamate in food. *Fed Regist*. 1996;61(178):48102–48110.
68. Ratner D, Eshel E, Shoshani E. Adverse effects of monosodium glutamate: a diagnostic problem. *Isr J Med Sci*. 1984;20(3):252–253.
69. Scopp AL. MSG and hydrolyzed vegetable protein induced headache: review and case studies. *Headache*. 1991;31(2):107–110.
70. Yang WH, Drouin MA, Herbert M, Mao Y, Karsh J. The monosodium glutamate symptom complex: assessment in a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(6 Pt. 1):757–762.
71. Merritt JE, Williams PB. Vasospasm contributes to monosodium glutamate-induced headache. *Headache*. 1990;30(9):575–580.
72. Svensson P, Cairns BE, Wang K, et al. Glutamate-evoked pain and mechanical allodynia in the human masseter muscle. *Pain*. 2003;101(3):221–227.
73. Cairns BE, Svensson P, Wang K, et al. Ketamine attenuates glutamate-induced mechanical sensitization of the masseter muscle in human males. Exp. *Brain Res*. 2006;169(4):467–472.
74. Baad-Hansen L, Cairns B, Ernberg M, Svensson P. Effect of systemic monosodium glutamate (MSG) on headache and pericranial muscle sensitivity. *Cephalalgia*. 2010;30(1):68–76.
75. Hatten GG. Evaluation of the Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB) July 1995 Report: Analysis of Adverse Reactions to Monosodium Glutamate (MSG). Memorandum from the Director of Health Effects Evaluation to Dr Lawrence Lin: HFS-206; 1996.
76. FASEB. *Analysis of Adverse Reactions to Monosodium Glutamate (MSG) Report*. Washington, DC: Life Sciences Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology; 1995.

31

Tartracina, colorantes azoicos y colorantes no azoicos

Donald D. Stevenson *Division of Allergy, Asthma and Immunology, Scripps Clinic, La Jolla, CA, USA*

Conceptos clave

- La tartracina (FD&C amarillo n.° 5) se encuentra en muchos alimentos procesados, bebidas y comprimidos con códigos de colores.
- La tartracina es segura para la población general.
- Algunos pacientes desarrollaron urticaria después de ingerir tartracina.
- En la bibliografía mundial hay cinco pacientes que desarrollaron asma leve después de ingerir tartracina.
- No existe una relación ni reactividad cruzada entre el ácido acetilsalicílico y la tartracina.
- Algunas personas desarrollan dermatitis de contacto cuando tocan la tartracina.
- La hipercinesia en los niños no está causada por la tartracina.

Actualmente, la Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C) acepta 10 colorantes derivados del alquitrán de carbón para su uso como colorantes en alimentos, bebidas y el código de colores de las cápsulas y los comprimidos [1]. Todos estos colorantes contienen anillos aromáticos y algunos contienen enlaces azoicos (-N:N-). Los colorantes azoicos son la tartracina (FD&C amarillo n.° 5) (fig. 31.1), el amarillo ocaso (FD&C amarillo n.° 6), el *ponceau* (FD&C rojo n.°

4) y la carmoisina (FD&C rojo n.° 2). Por el contrario, los colorantes no azoicos no contienen enlaces -N:N-. Algunos ejemplos de colorantes no azoicos son el azul brillante (FD&C azul n.° 1) (fig. 31.2), la eritrosina (FD&C rojo n.° 3) y la indigotina (FD&C azul n.° 2). Puesto que todos estos colorantes se han aprobado para su uso en los seres humanos, se añaden de forma habitual a los alimentos procesados, las bebidas y los fármacos con códigos de colores en todo el mundo. Por lo tanto, la cuestión no es si estamos expuestos o no a estas sustancias químicas, sino más bien qué daños, si los hay, causan en los seres humanos. Algunos afirman que todos los colorantes son perjudiciales y deben ser prohibidos por las agencias reguladoras. Otros se centran en ciertas subpoblaciones, que son vulnerables a los efectos adversos de los colorantes. El propósito de este capítulo es revisar las opiniones y los datos pertinentes sobre este tema. Es posible que la tartracina (colorante amarillo n.° 5) no tenga ningún efecto adverso especial, en comparación con los otros colorantes azoicos, pero se ha especulado más, se han desarrollado más teorías y existen más publicaciones sobre ella, por lo que se le ha dado más importancia en este capítulo.

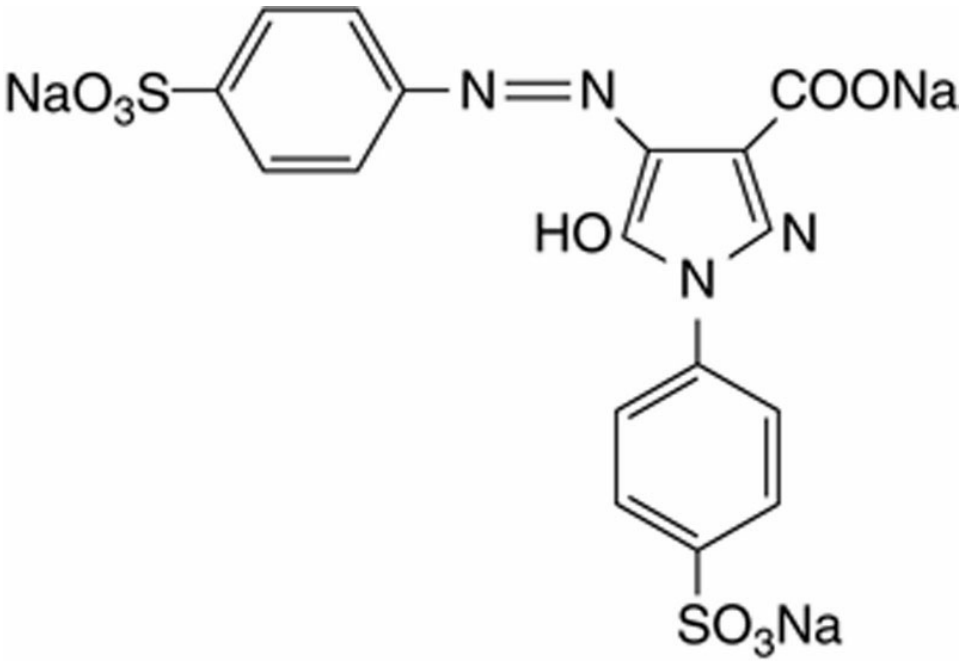


FIGURA 31.1 Ejemplo de un colorante azoico (tartracina o FD&C amarillo n.° 5). Obsérvense los enlaces azoicos.

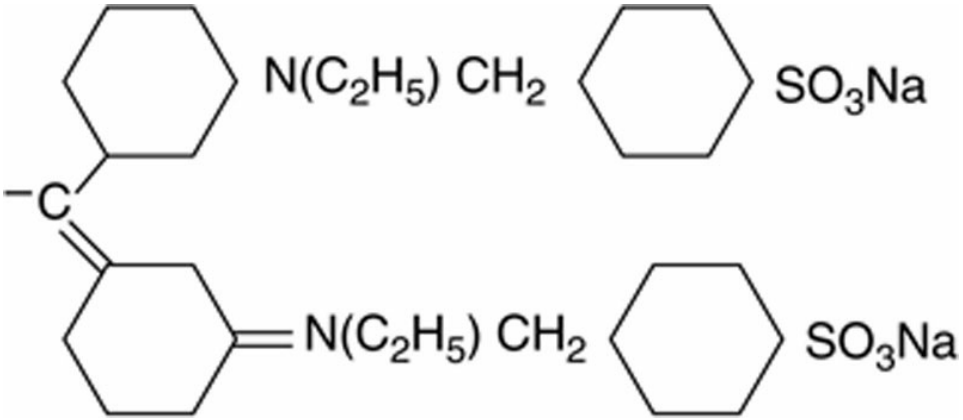


FIGURA 31.2 Ejemplo de un colorante no azoico (azul brillante o FD&C azul n.° 1).

En 1984, Simon revisó el tema de los efectos adversos generalizados de los colorantes alimentarios en la población general, y de forma inequívoca adoptó la postura de que las evidencias de que los colorantes azoicos y no azoicos son perjudiciales para los seres humanos en general eran solo especulativas [2]. Pese a las numerosas reivindicaciones de que los colorantes causan enfermedades, reacciones y cambios mentales, no hay evidencias creíbles que apoyen las demandas globales de la población general. Si existen o no personas inusuales, quizá genéticamente vulnerables, que experimentan reacciones inmunitarias o no inmunitarias a estos colorantes, es una cuestión diferente que consideraremos cuidadosamente. Este capítulo está organizado en secciones que tratan de las reacciones de urticaria y angioedema provocadas por los colorantes, el asma, la anafilaxia, diversas reacciones cutáneas y la hipercinesia.

Reacciones de urticaria/angioedema asociadas a la tartracina y otros colorantes

En 1959, Lockey describió a tres pacientes con antecedentes de exantema después de ingerir fármacos con códigos de color amarillo [3]. El autor realizó pruebas de provocación no ciegas con soluciones diluidas de tartracina y llegó a la conclusión de que el prurito y otras molestias que describían los pacientes en las siguientes horas eran evidencias de reacciones alérgicas a la tartracina. En 1972, Juhlin et al. [4] observaron que la prevalencia de la urticaria asociada a la tartracina variaba entre el 49 y el 100% de los sujetos que habían ingerido 1-18 mg de tartracina. Durante el resto de los años setenta, otros coautores notificaron reacciones de urticaria provocadas por la tartracina, pero la prevalencia fue considerablemente menor [5,6]. En 1981, una década después de su informe inicial sobre la prevalencia del 49 al 100% de la urticaria provocada por la tartracina, Juhlin observó que 18 de 179 (10%) pacientes con urticaria crónica reaccionaron a la tartracina durante las provocaciones simple ciegas [7]. Las dosis de provocación reflejan la creencia de ese momento de que las pequeñas concentraciones de tartracina (0,1 mg) de los fármacos con códigos de colores podían provocar reacciones de urticaria. Durante las pruebas de provocación simple ciegas en pacientes con urticaria crónica se suspendieron los antihistamínicos antes de las provocaciones con el placebo, que siempre se realizaron en primer lugar. En los días 2 o 3 de la prueba de provocación se administró la tartracina cuando los efectos terapéuticos de los antihistamínicos habían desaparecido. La aparición de urticaria podría haberse debido a la suspensión programada de los antihistamínicos en los pacientes con urticaria idiopática crónica. Es difícil entender cómo el mismo autor pudo observar una prevalencia de la urticaria provocada por la tartracina del 100% en 1972 y, 9 años más tarde, en una segunda población de pacientes del mismo país, observar una prevalencia del 10%. Incluso teniendo en cuenta la disminución potencial, pero difícil de aceptar, de la ingestión de tartracina en la población general, un descenso de la tasa de reacción del 90% no parece algo casual.

Doeglas [8], Thune y Granholt [9], y Gibson y Clancy [10] observaron reacciones de urticaria provocadas por la tartracina en el 21, el 30 y el 34%, respectivamente, de las poblaciones de pacientes con urticaria crónica que se sometieron a provocaciones simple ciegas con tartracina. En los seis estudios revisados anteriormente, todas las provocaciones fueron simple ciegas, y siempre se administró el placebo primero. En dos estudios se suspendieron los antihistamínicos y en los otros cuatro estudios no se proporcionó información sobre el uso o la ausencia de tratamiento antihistamínico.

A lo largo de 1976, se realizaron tres estudios basados en técnicas de provocación alimentaria oral, doble ciegas, controladas con placebo. En un estudio realizado por Gibson y Clancy [10], se registró que 26 de 76 (34%)

pacientes con urticaria idiopática crónica reaccionaron a la tartracina durante las provocaciones doble ciegas, controladas con placebo, con tartracina. A tres de los 26 pacientes que «reaccionaron» a la tartracina se les repitieron las pruebas de provocación con tartracina 1 año más tarde y no desarrollaron urticaria después de ingerir tartracina. Los autores interpretaron que este cambio de la reactividad se debía a la institución de una dieta de exclusión de tartracina, que los autores y los pacientes creían que habían seguido durante el año de estudio. En 1975, Settipane y Pudupakkam [11] realizaron pruebas de provocación, doble ciegas, controladas con placebo, a 2 pacientes con urticaria crónica y a 18 pacientes con urticaria provocada por el ácido acetilsalicílico (AAS). En uno de los dos pacientes con urticaria crónica, la ingestión de 0,22 mg de tartracina se relacionó con un brote de urticaria durante una provocación doble ciega. En los pacientes con urticaria provocada por el AAS, 2 de 18 (11%) experimentaron un brote de urticaria durante las provocaciones doble ciegas con tartracina. En un informe de 1976, los mismos autores realizaron pruebas de provocación doble ciegas con tartracina a 38 pacientes con urticaria crónica [12]. De estos 38 pacientes, 10 experimentaron brotes de urticaria después de ingerir ácido acetilsalicílico. Cuando se utilizaron dosis de 0,22 mg de tartracina durante las provocaciones doble ciegas, que reflejan las dosis de las pastillas con códigos de colores, 3 de 38 (8%) experimentaron un brote de urticaria después de ingerir estas dosis muy bajas de tartracina.

De los nueve estudios revisados, solo los tres últimos fueron doble ciegos y controlados con placebo. En siete estudios, entre ellos los tres estudios doble ciegos, la población de estudio fue la urticaria idiopática crónica. En los dos estudios restantes, la población de estudio no se describió con detalle. El tratamiento con antihistamínicos se interrumpió en cinco estudios, pero no se mencionó en qué momento en relación con el inicio de las pruebas de provocación. En los cuatro estudios restantes no se proporcionó información sobre el uso concomitante de antihistamínicos durante las provocaciones. La presencia o ausencia de urticaria provocada por el ácido acetilsalicílico en las poblaciones de estudio no se aclaró en la mayoría de los estudios, con la excepción de los estudios de Settipane [11,12]. Sin embargo, en tres estudios parece que se produjo urticaria provocada por la tartracina al menos en algunos pacientes con urticaria idiopática crónica cuya urticaria no fue desencadenada por el ácido acetilsalicílico. Por lo tanto, no se ha establecido una relación entre la urticaria provocada por el ácido acetilsalicílico y la urticaria provocada por la tartracina.

En 1986, Stevenson et al. [13] informaron de los resultados de las provocaciones con tartracina en 10 pacientes con sospecha de brotes de urticaria, que los pacientes creían que habían sido causados por la ingestión de tartracina. Ninguno de estos pacientes tenía urticaria idiopática crónica y en todos se clasificó como urticaria aguda intermitente. Los pacientes habían tomado antihistamínicos en el pasado durante los brotes de urticaria. Durante el protocolo del estudio de provocación, ningún paciente tomó

antihistamínicos. Primero se realizó una provocación con tartracina, simple ciega, controlada con placebo, de cribado, utilizando dosis de 25 y 50 mg (dosis aproximada de las bebidas de 237 ml coloreadas con tartracina, como el Tang y otros refrescos). Si la provocación era negativa, no se realizaba una provocación doble ciega. Si la provocación de cribado se asociaba a un brote de urticaria después de ingerir dosis de tartracina de 25 o 50 mg, se recurría al protocolo para una provocación doble ciega de confirmación. Los resultados de las pruebas de provocación simple ciegas fueron los siguientes: en 1 de 10 pacientes se produjeron brotes de urticaria 30 min después de la ingestión de 25 mg de tartracina. En este paciente se repitió la provocación 5 días después usando un protocolo doble ciego, controlado con placebo, con 25 mg de tartracina y dos placebos. Durante esta segunda provocación, también se produjo un brote de urticaria 30 min después de la ingestión de 25 mg de tartracina. En una fecha posterior, este paciente se sometió a una provocación simple ciega con ácido acetilsalicílico con dosis de hasta 650 mg y no se produjo urticaria.

En este mismo estudio [13], se realizaron pruebas de provocación simple ciegas con tartracina en un segundo grupo de nueve pacientes con urticaria idiopática crónica, mantenida con antihistamínicos diarios, que no se suspendieron durante las provocaciones. Después de la ingestión secuencial de 25 y 50 mg de tartracina, no apareció urticaria en ninguno de los nueve pacientes. Cinco de estos nueve pacientes desarrollaron brotes de urticaria durante las provocaciones con ácido acetilsalicílico, a pesar de seguir tomando los mismos antihistamínicos diarios. Por último, en otro grupo de cinco pacientes con urticaria sensible al ácido acetilsalicílico, las provocaciones con tartracina tampoco produjeron reacciones de urticaria el día antes de que las pruebas de provocación con AAS produjeran reacciones generalizadas de urticaria. Aunque las poblaciones de estudio fueron pequeñas, los pacientes estaban bien clasificados y, por lo tanto, se sacaron las siguientes conclusiones: es posible que la tartracina provoque reacciones de urticaria en algunos pacientes cuando la ingieren, esta urticaria no tiene nada que ver con la urticaria provocada por el ácido acetilsalicílico, y el ácido acetilsalicílico y todos los AINE que inhiben la COX-1 provocan urticaria en alrededor de un tercio de la población de pacientes con urticaria idiopática crónica [1]. La evidencia de que la tartracina causa urticaria en esta población de pacientes con urticaria no fue evidente en nuestro pequeño estudio.

En 1998, Simon et al. [14] realizaron pruebas de provocación alimentaria oral, simple ciegas, en 65 pacientes con urticaria idiopática crónica que siguieron tomando sus antihistamínicos. Se utilizó la regla del nueve que se usa para las áreas quemadas para puntuar cualquier aumento de la urticaria durante las 4 h que duró la provocación. Ninguno de los pacientes desarrolló un brote de urticaria después de ingerir 50 mg de tartracina.

Murdoch et al. [15] estudiaron a 24 pacientes sospechosos de tener urticaria provocada por colorantes, porque su urticaria estaba en remisión mientras consumían una dieta sin colorantes ni aditivos. Durante varias provocaciones

doble ciegas con una variedad de fármacos y aditivos se registraron los siguientes resultados: 15 de los 24 (63%) no reaccionaron a la provocación con ninguna sustancia; cuatro pacientes experimentaron reacciones de urticaria durante las pruebas de provocación con ácido acetilsalicílico, dos reaccionaron al benzoato de sodio y tres reaccionaron a un panel de colorantes azoicos (tartracina, amarillo ocaso, amaranto y carmoisina). Por lo tanto, solo 4 de 24 (17%) reaccionaron a las sustancias que estaban evitando y a las que creían que eran alérgicos. Además, tres de los cuatro sujetos fueron ingresados en un hospital para realizar estudios de provocación más extensos. Dos de los tres experimentaron reacciones de urticaria a cada uno de los cuatro colorantes en días separados durante las pruebas de provocación, doble ciegas, controladas con placebo. El tercer paciente no reaccionó a ninguna de las provocaciones realizadas en el hospital. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas y urinarias de histamina aumentaron durante las pruebas en los tres pacientes. Simultáneamente, las prostaglandinas aumentaron en la orina durante las tres provocaciones. Por lo tanto, fue interesante observar que, a pesar de que el paciente 3 no tuvo reacciones clínicas, la histamina aumentó en el plasma y la orina, y las prostaglandinas aumentaron en la orina, solo durante las exposiciones a los colorantes activos. La capacidad de respuesta de los órganos diana parecía estar embotada en este paciente, aunque se formaron o se liberaron mediadores durante las interacciones con los colorantes mencionados anteriormente.

En conclusión, el colorante amarillo n.° 5 (tartracina) y varios colorantes azoicos pueden provocar reacciones de urticaria ocasionales en pacientes que, por otra parte, parecen sanos. No existen evidencias de que la tartracina provoque brotes de urticaria en pacientes con urticaria idiopática crónica, y es inconcebible que la tartracina y otros colorantes azoicos sean la «causa» oculta de la urticaria idiopática crónica en ninguna persona. Incluso en el estudio de Murdoch [15], cuidadosamente controlado, el 83% de los pacientes que eliminaron los colorantes y los aditivos de su dieta y «mejoraron» no reaccionaron a estos compuestos durante las provocaciones doble ciegas. No se ha demostrado la teoría de que existan reacciones cruzadas entre los AINE y la tartracina con respecto a los pacientes ocasionales con urticaria provocada por la tartracina. Por lo tanto, la recomendación de eliminar la tartracina de la dieta de los pacientes con urticaria idiopática crónica o urticaria provocada por el ácido acetilsalicílico, provocada por un solo fármaco, es una pérdida de tiempo para el paciente y no es el estándar de los cuidados.

Asma asociada a la tartracina y otros colorantes

En 1958, Speer [16] escribió en su libro que «las sustancias utilizadas como colorantes artificiales fueron la causa del asma en los niños enfermos». No se presentaron datos que apoyaran esta afirmación. En 1967, Chaffee y Settipane [17] descubrieron un paciente que creía que los colorantes alimentarios empeoraban su asma. Utilizando un protocolo doble ciego, introdujeron un nuevo colorante o placebo cada día durante 6 días. El día en que ingirió la tartracina desarrolló tos. No se obtuvieron medidas objetivas de la función pulmonar y no se repitió la provocación con tartracina en otro momento. La posibilidad de que la tos fuese una coincidencia no se pudo excluir en este estudio.

Samter y Beers intentaron relacionar la hipersensibilidad a la tartracina con la intolerancia al ácido acetilsalicílico [18]. En su primer informe de 80 pacientes asmáticos, en las pruebas de provocación con dosis desconocidas de tartracina y utilizando protocolos de provocación desconocidos, se produjeron tres «reacciones» a la tartracina [18]. Según su segundo informe, 14 de 182 (8%) pacientes asmáticos reaccionaron a la tartracina [19]. El informe no indicaba cuántos sujetos eran sensibles al ácido acetilsalicílico, qué criterios se utilizaron para establecer este hecho y cuántos de los 14 pacientes experimentaron urticaria o broncoespasmo durante las provocaciones con tartracina.

En 1975, Settipane y Pudupakkam realizaron pruebas de provocación con tartracina, doble ciegas, controladas con placebo, a 20 pacientes asmáticos [11]. Cuando utilizaron pequeñas dosis de tartracina (0,44 mg), observaron que 3 de 20 (15%) pacientes experimentaron una disminución del 20% de los valores del FEV_1 durante las provocaciones con tartracina. No se mencionó si los fármacos para el asma se suspendieron o no durante las pruebas de provocación.

Stenius y Lemola [20] llevaron a cabo estudios de provocación alimentaria oral utilizando pequeñas dosis de tartracina (0,1-10 mg). Después de la ingestión de la tartracina, las medidas del flujo máximo disminuyeron un 20% con respecto a los valores de referencia en 25 de 114 (22%) pacientes asmáticos no seleccionados. En el mismo estudio, una población independiente de 25 asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico se sometió a pruebas de provocación con tartracina y 12 (50%) reaccionaron con una disminución mayor del 20% de los valores del flujo máximo. Generalmente, se considera que las medidas del flujo máximo son menos reproducibles que las medidas del flujo/volumen sincronizadas [21,22]. La mayoría de los investigadores utilizan espirómetros de cuña y obtienen valores del FEV_1 durante las mediciones repetidas de la función pulmonar. Stevenson [23] revisó este tema detalladamente. Se ha documentado que, durante las

provocaciones con un placebo, los valores del FEV_1 disminuyen hasta en un 43% en los pacientes con las vías respiratorias con hiperreactividad. Por lo tanto, es importante estabilizar el asma subyacente y demostrar que los valores del FEV_1 no varían en más de un 10% durante las provocaciones con placebo antes de comenzar los estudios de provocación simple o doble ciegos. La mayoría de los investigadores utilizan una disminución del 20% o más del FEV_1 como prueba del broncoespasmo durante los estudios de provocación, asumiendo que la provocación de referencia con el placebo fue estable. Sin embargo, en un informe de 1977 realizado por Freedman [24], se utilizó una disminución del FEV_1 del 14% como criterio de valoración y se presentó como prueba de que se había producido una reacción broncoespástica provocada por la tartracina.

Spector et al. realizaron uno de los mayores estudios de investigación de la prevalencia del broncoespasmo provocado por la tartracina [25]. En sus estudios, los broncodilatadores se suspendieron 6-12 h antes de comenzar las provocaciones alimentarias orales doble ciegas con una sustancia de provocación (o el placebo) cada día, mientras los pacientes estaban hospitalizados. Una disminución del 20% de los valores del FEV_1 en comparación con el día del placebo se consideró la evidencia de una reacción broncoespástica. Las dosis de provocación de la tartracina variaron de 1 a 50 mg. Los resultados de su estudio se resumen de la siguiente forma: en el estudio participaron 277 pacientes asmáticos, se realizaron pruebas de provocación a todos ellos con ácido acetilsalicílico y 44 de 277 (16%) experimentaron reacciones respiratorias y se identificaron como asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico. De los 233 pacientes restantes tolerantes al ácido acetilsalicílico, en ninguno se produjo una disminución del 20% los días que ingirieron tartracina. En contraste, cuando se realizaron pruebas de provocación con tartracina a los 44 asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, en 11 (25%) disminuyó el FEV_1 un 20%. Desafortunadamente, de los 11 que reaccionaron a la tartracina, cinco no se sometieron a pruebas de provocación con un placebo (es decir, no se había realizado 1 día de provocación con placebo para obtener un valor de referencia con estabilidad de las vías respiratorias demostrada antes de las provocaciones con tartracina). Los autores suspendieron los fármacos de control en un grupo de pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, cuya asma era lo suficientemente grave para ser ingresados en el National Jewish Hospital, y no realizaron provocaciones con placebo de referencia de forma consistente. Después observaron una disminución del 20% de los valores del FEV_1 durante las provocaciones con tartracina en 11 pacientes. ¿Este cambio de la función pulmonar se produjo debido a la interrupción de los fármacos antiasmáticos, a la hiperirritabilidad inherente de las vías respiratorias o a que estos pacientes tenían asma provocada por la tartracina y el ácido acetilsalicílico?

Weber et al. realizaron el estudio más revelador sobre este tema de controversia [26]. Utilizando provocaciones alimentarias orales, simple

ciegas, estándar, con ácido acetilsalicílico, identificaron a 13 de 44 pacientes asmáticos con enfermedad respiratoria agravada por el ácido acetilsalicílico (ERAAA). Después de las provocaciones con tartracina, con dosis que variaron entre 2,5 y 25 mg, y de haber suspendido los broncodilatadores por la mañana, los valores del FEV_1 disminuyeron un 20% en 7 de los 44 (16%) pacientes. Las provocaciones con tartracina se repitieron en estos siete pacientes 1 semana después y esta vez recibieron sus fármacos broncodilatadores por la mañana. Durante estas provocaciones de seguimiento, en las que se usaron las mismas «dosis de provocación» de tartracina, los valores del FEV_1 se mantuvieron estables durante todo el período que duraron las pruebas. También se realizaron pruebas de provocación a estos pacientes con otros seis colorantes azoicos y no experimentaron ningún cambio de los valores del FEV_1. Por otra parte, si se considera que el tratamiento broncodilatador de la mañana impidió las reacciones a la tartracina, hay que enfrentarse a la tarea de explicar por qué 13 de los 44 (30%) pacientes experimentaron una disminución del 20% o más de los valores del FEV_1 durante las provocaciones alimentarias orales con ácido acetilsalicílico mientras estaban tomando los mismos broncodilatadores.

En un estudio realizado por Vedanthan et al. [27], 49 niños tolerantes al ácido acetilsalicílico y 5 niños asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico se sometieron a pruebas de provocación alimentaria oral con tartracina. Los fármacos para el asma estándar, como el cromoglicato, la teofilina y los corticoesteroides, no se suspendieron durante las provocaciones. Ninguno de los sujetos reaccionó a la tartracina. Los cinco asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico se sometieron a provocaciones con ácido acetilsalicílico y experimentaron un descenso > 20% de los valores del FEV_1. Por lo tanto, el criterio de valoración de una disminución del 20% o más de los valores del FEV_1 como evidencia del broncoespasmo inducido fue lo bastante sensible para detectar cambios en las vías respiratorias bronquiales durante las provocaciones con ácido acetilsalicílico. Si existe reactividad cruzada entre la tartracina y el ácido acetilsalicílico, cabría esperarse que se hubiera producido al menos en alguno de los cinco niños asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico.

En un estudio de asmáticos adultos realizado por Tarlo y Broder [28] no se suspendieron los broncodilatadores. Uno de 26 asmáticos tolerantes al ácido acetilsalicílico experimentó una reacción con sibilancias y una disminución > 20% de los valores del FEV_1 durante una provocación doble ciega con tartracina. El primer punto de este trabajo fue la disociación entre la sensibilidad al ácido acetilsalicílico y el asma provocado por la tartracina. En segundo lugar, los autores afirmaron que la eliminación de la tartracina de la dieta en este paciente no tuvo ningún efecto en el curso de su asma. Este trabajo resulta instructivo, porque la premisa original de la detección del asma provocada por la tartracina cambió después a la eliminación de la tartracina de la dieta con el fin de mejorar el asma. Aunque un paciente

proporcione solo un informe anecdótico, los defensores de la teoría de que «la tartracina de la dieta produce asma» y «la eliminación de la tartracina mejora el asma» no han obtenido apoyo de la evolución clínica de este paciente.

En la serie más grande de pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico sometidos a pruebas de provocación con tartracina, Stevenson et al. no pudieron detectar asma provocada por la tartracina en ninguno de los 150 pacientes consecutivos con ERAAA demostrada [13]. El protocolo de este estudio fue el siguiente: todos los pacientes fueron ingresados en un centro de investigación clínica general, los fármacos de control habituales no se suspendieron, todos los pacientes se sometieron a pruebas de provocación alimentaria oral, simple ciegas, controladas con placebo, con 25 mg de tartracina primero y después con 50 mg. Si la provocación de referencia con un placebo era estable y los valores del FEV_1 descendían un 20% o más durante una de las provocaciones con tartracina, se volvía a citar a los pacientes para realizar una provocación doble ciega con tartracina en una fecha posterior. Sin embargo, si la provocación simple ciega con tartracina era negativa, el paciente se clasificaba como sin asma provocada por la tartracina. Después de terminar las pruebas de provocación con tartracina, los 150 pacientes se sometieron a provocaciones simple ciegas con ácido acetilsalicílico por vía oral el día siguiente, y solo los pacientes con una provocación alimentaria oral con ácido acetilsalicílico positiva se clasificaron como ERAAA y se incluyeron en este estudio. De los 150 pacientes, 6 experimentaron una disminución del 20% o más de los valores del FEV_1, comparado con las provocaciones con el placebo, durante las pruebas de provocación simple ciegas de cribado con tartracina. En estos pacientes se repitieron las pruebas en una fecha posterior siguiendo un protocolo de provocación alimentaria oral, doble ciego, controlado con placebo, con las mismas dosis de tartracina. Ninguno de los seis reaccionó a la tartracina durante estas provocaciones doble ciegas. Cuando se repitieron las provocaciones, ninguno de los pacientes estaba participando en un tratamiento de desensibilización al ácido acetilsalicílico y todos estaban tomando los mismos fármacos antiasmáticos o menos que durante la primera provocación. Estos estudios se ampliaron cuando otros 44 pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico se sometieron a pruebas de provocación alimentaria oral con tartracina, simple ciegas, en la misma institución [29]. Una vez más, ninguno de los pacientes reaccionó a 25 y 50 mg de tartracina.

En un estudio realizado en Polonia en 1986, se identificó hipersensibilidad a la tartracina durante las provocaciones alimentarias orales en 16 de 51 (31%) pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico [30]. Los autores informaron de que 5 de los 18 asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico también experimentaron reacciones (disnea) a la tartracina y, cuando estos mismos cinco pacientes se desensibilizaron frente al ácido acetilsalicílico, pudieron tomar tartracina sin efectos adversos. Evidentemente, había algo radicalmente diferente con respecto a los resultados de este estudio y de los

estudios de Stevenson et al. [13,29]. Si el estudio de Polonia era exacto, con una tasa de provocación cruzada de la tartracina del 31% [30], Stevenson et al. [13,29] deberían haber identificado 61 de 194 (31%) pacientes sensibles a la tartracina para igualar el porcentaje definido en este primer estudio europeo. Es difícil conciliar estos dos estudios, aunque se realizaron en dos poblaciones diferentes.

En un estudio amplio en el que participaron varias instituciones realizado en Europa, 156 pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico se sometieron a pruebas de provocación alimentaria oral, simple ciegas, de cribado, con tartracina [31]. De los 156 participantes, 4 (2,6%) reaccionaron a 25 mg de tartracina con una disminución del 25% de los valores del FEV_1 durante las provocaciones simple ciegas, y después se les realizaron provocaciones doble ciegas con las mismas dosis de tartracina. Una vez más, los cuatro pacientes experimentaron una disminución del 25% de los valores del FEV_1 durante las provocaciones doble ciegas con tartracina. Es posible que se realizaran provocaciones con el placebo durante todo 1 día a todos los pacientes antes de empezar las provocaciones simple ciegas con tartracina, pero no existe información en el artículo. Sin embargo, evidentemente, se realizaron provocaciones con placebo comparativas como parte de las pruebas de provocación de seguimiento doble ciegas, controladas con placebo. Los autores de este estudio son investigadores reconocidos, con una amplia experiencia en la realización de provocaciones alimentarias orales. La extremadamente baja prevalencia de pruebas de provocación doble y simple ciegas positivas (2,6%) con tartracina en este estudio europeo de 1988 contrasta con la prevalencia en el estudio polaco de 1986 (31%). A los 2 años, la prevalencia de la sensibilidad a la tartracina en Europa se había reducido en un 29%.

¿Qué conclusiones se pueden sacar de la bibliografía sobre este tema? En muchos de los primeros estudios que informaron de un gran número de asmáticos con reacciones provocadas por la tartracina realmente se midió el asma espontánea en pacientes cuyos fármacos de control se habían suspendido antes de las provocaciones [19]. La mayor parte de las altas tasas de prevalencia de reacciones respiratorias positivas a la tartracina simplemente no son creíbles. Incluso el estudio muy grande que realizaron Spector et al. [25], según el cual 11 de 44 (25%) asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico tenían asma provocada por la tartracina, tenía defectos metodológicos graves en cuanto a la realización de las provocaciones.

En segundo lugar, probablemente hay algunos pacientes con reacciones a la tartracina que comprenden urticaria [13] y/o broncoespasmo [31]. No se sabe si estas reacciones están mediadas por IgE o no, pero la idea de que la tartracina participa en reacciones cruzadas que inhiben la COX-1 es imposible, porque la tartracina no inhibe la ciclooxigenasa [32]. En tercer lugar, los estudios con defectos metodológicos, el estudio de Samter en 1968 [19], el estudio de Spector en 1979 [25] y el estudio polaco de 1986 [30], proporcionan la mayor parte de las evidencias que favorecen el asma

provocada por la tartracina, particularmente en la subpoblación de ERAAA [19]. Puesto que todos los AINE que reaccionan de forma cruzada con el ácido acetilsalicílico inhiben la COX-1 y la tartracina no inhibe la COX-1, no hay razones para sospechar que existe reactividad cruzada en el primer caso. Por otra parte, el estudio de Tarlo y Broder [28], en el que la tartracina produjo asma en un asmático tolerante al ácido acetilsalicílico, y los dos estudios realizados por Stevenson et al. [13,29], en los que no se observó asma provocada por la tartracina en 194 pacientes consecutivos con ERAAA, hacen imposible vincular la ERAAA con el pequeño número de crisis asmáticas provocadas por la tartracina demostradas [31]. En este estudio bien realizado, solo 4 de los 156 (2,6%) pacientes con ERAAA experimentaron broncoespasmo después de ingerir tartracina. La incidencia observada del 2,6% es demasiado baja para considerar que una sustancia química tiene reactividad cruzada e indica un mecanismo diferente para el asma provocada por la tartracina en un paciente ocasional con ERAAA. Los AINE que inhiben la COX-1 reaccionan de forma cruzada en los asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico el 100% de las veces [33], e incluso los inhibidores débiles de COX-1, el paracetamol y el salsalato, reaccionan de forma cruzada el 34 y el 20% de las veces, respectivamente [34,35]. No hay otra conclusión que tenga sentido aparte de que las reacciones mediadas por IgE provocadas por la tartracina se producen ocasionalmente en algunos asmáticos, incluso en los que tienen ERAAA. Una sustancia química pequeña, como la tartracina, requiere unirse de forma covalente a una proteína portadora para convertirse en un antígeno completo. Esto hace que sea difícil desarrollar extractos para las pruebas con tartracina. Sin embargo, existe un estudio que casi demostró que la tartracina provocó un habón y pruebas cutáneas de eritema en un paciente con anafilaxia. Este caso se describe en la siguiente sección de este capítulo [36].

Por último, con respecto a las recomendaciones para los pacientes, el estándar de la atención es instruir a todos los asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico y a los pacientes con urticaria crónica para que eviten los fármacos con reactividad cruzada (AINE, paracetamol, salsalato) [37]. Sin embargo, no tiene ningún sentido hacer la misma recomendación para la tartracina. Podría decirse que solo hay cinco casos comprobados de asma provocada por la tartracina en toda la bibliografía médica [28,31]. Solo cuatro de los cinco casos se produjeron en pacientes con ERAAA, y en un estudio aún más grande, donde se realizaron pruebas de provocación, doble ciegas, controladas con placebo apropiadas, no se produjo broncoespasmo provocado por la tartracina en ninguno de los 194 pacientes con ERAAA [13,29]. En una extensa revisión en línea de 90 artículos sobre el tema de las provocaciones con tartracina y la evitación de la tartracina en la dieta de los asmáticos, solo 18 eran artículos potencialmente relevantes [38]. Ninguno de estos artículos presentaba pruebas de que la provocación con tartracina o la evitación de la tartracina en la dieta modificaran los resultados del asma en los sujetos de estudio. Por lo tanto, mi recomendación sería hacer pruebas de

detección a los pacientes basadas en los antecedentes asociados a la tartracina y realizar provocaciones alimentarias orales con tartracina en los que tuvieran antecedentes positivos. En los pacientes que experimentaran broncoespasmo durante la provocación con tartracina, doble ciega, controlada con placebo, parece lógico recomendar la evitación de la tartracina a modo de prueba. Informar de los resultados de algo tan infrecuente y de la manipulación dietética potencial remitiendo una carta al editor sería de gran ayuda para la amplia comunidad de la alergia.

Anafilaxia por ingestión de colorantes

Hay un informe de casos de Caucino et al. [36] sobre la anafilaxia después de ingerir un comprimido de estrógenos con los colorantes FD&C rojo n.° 40 y FD&C amarillo n.° 27. Una prueba intraepidérmica con una suspensión del comprimido de estrógenos triturado, que contenía los colorantes y otros excipientes, produjo una respuesta cutánea de habón y eritema. La prueba intraepidérmica para el estrógeno y otros excipientes fue negativa. No se realizaron provocaciones alimentarias orales con los dos colorantes azoicos. En otro caso de anafilaxia, durante un enema Fleet, se dedujo que la tartracina del enema fue la responsable de la anafilaxia [39].

Dermatitis atópica y reacciones cutáneas a la tartracina

En un pequeño estudio de 12 niños con edades de entre 1 y 6 años, con dermatitis atópica, se realizaron múltiples pruebas de provocación doble ciegas con 50 mg de tartracina [40]. Los 12 niños se seleccionaron para el estudio porque tenían dermatitis atópica grave e intratable, y antecedentes, según sus padres, de que la ingestión de tartracina había provocado brotes de dermatitis. En 1 de los 12 niños se produjeron brotes de dermatitis solo durante las tres provocaciones con tartracina y no cuando ingirió los placebos. Tanto las puntuaciones de los síntomas como las puntuaciones de los observadores médicos aumentaron de manera significativa y consistente solo después de las provocaciones con tartracina. En conclusión, en una muestra de 12 pacientes, de los que solo uno reaccionó, la probabilidad de que se produjeran tres provocaciones con tartracina positivas y tres provocaciones con placebos negativas por azar era de 0,46. Un balance en contra de la observación de que la sensibilidad a la tartracina probablemente se produjo en un paciente es el hecho de que los padres de 11 de los 12 niños atópicos estaban convencidos de que la tartracina era una sustancia desencadenante cuando no lo era. Esto es consistente con el deseo por parte de los padres de corregir la enfermedad crónica de sus hijos mediante la eliminación de algo. Puesto que los colorantes y los conservantes se encuentran en muchos alimentos, bebidas y comprimidos con códigos de color, hay una gran posibilidad de que un brote de dermatitis se produzca casualmente en el mismo momento en que se recuerda que se ingirió el colorante amarillo. La publicidad en la prensa sobre esta relación aumenta aún más las posibilidades de que los padres mencionen los colorantes amarillos como la «causa» que perciben de la dermatitis atópica de sus hijos. Por lo tanto, las provocaciones cuidadosas, dobles, con tartracina y placebos, como en este estudio, pueden ser útiles para dirigir a los padres hacia una dieta de eliminación lógica. Para los padres de 11 de los 12 pacientes, intentar eliminar la tartracina de la dieta habría sido difícil e inútil.

Dermatitis de contacto por tartracina y colorantes azoicos

Los colorantes azoicos son desinfectantes cutáneos y pueden provocar reacciones de hipersensibilidad retardada en la piel en un pequeño número de pacientes [41]. En algunos pacientes se han documentado pruebas de parche positivas a la tartracina y otros colorantes azoicos [42]. El contacto de los colorantes azoicos con la piel se produce en los trabajadores de la industria textil [43] o en los clientes que usan ropa teñida con colorantes azoicos.

Otras reacciones cutáneas a la tartracina y los colorantes azoicos

Se han registrado informes de púrpura después de la ingestión de tartracina [44-46]. Además, se ha documentado vasculitis por hipersensibilidad en los pacientes que ingerían tartracina de forma habitual [47]. La interrupción de la tartracina se asoció a la desaparición de la vasculitis en algunos casos [48].

Hipercinesia y tartracina

La hipercinesia y los trastornos del aprendizaje se han atribuido a la ingestión de tartracina en los niños [49,50]. Existe una gran controversia en torno a este tema y algunos autores no creen que la tartracina tenga ningún efecto sobre la hipercinesia o estos trastornos [51]. Cuando se revisa la bibliografía sobre este tema, los resultados no son concluyentes. Esto es así en gran parte porque los informes sobre los efectos de la tartracina sobre la función mental y la conducta están plagados de estudios mal diseñados, las definiciones de la hiperactividad son imprecisas y la fiabilidad de las medidas de los resultados conductuales es escasa. Además, ha sido difícil definir las poblaciones de estudio y separarlas del ruido de fondo en una población heterogénea de niños. El efecto placebo, detectado por los padres atentos, ha reflejado de forma consistente las actitudes de los padres y el sesgo a favor de la tartracina como una causa percibida de los problemas mentales de los niños. Varios artículos, en los que se mencionaban estudios mal realizados sobre la tartracina y la hipercinesia, no se seleccionaron para incluirlos en esta revisión.

A pesar de esta introducción sombría, hay algunos estudios que abordan la mayoría de los temas de investigación y presentan argumentos razonables en apoyo de los niños que ocasionalmente tienen efectos mentales provocados por la tartracina. Swanson y Kinsbourne [52] realizaron pruebas de provocación alimentaria oral con tartracina a 40 niños hiperactivos con un máximo de 150 mg de tartracina en días diferentes. La conducta de los niños hiperactivos se vio afectada los días que recibieron la tartracina, pero no los días que recibieron los placebos. Los niños del grupo de control, sin un diagnóstico de hiperactividad, no mostraron diferencias de la conducta ningún día, ni cuando tomaron el placebo ni cuando tomaron el colorante.

En otro estudio, Rowe examinó a 220 niños derivados por presuntos problemas de conducta provocados por los colorantes [53]. Después de entrevistar a los 220 niños, el autor seleccionó a 55 para el estudio como un grupo principal con sospecha de trastornos de la conducta provocados por la tartracina. A continuación, hizo un cribado mayor restringiendo la dieta de los niños para que evitaran los colorantes y los conservantes durante un período de estudio de 6 semanas. Al final de este período de cribado, los padres de 40 de los 55 (73%) niños informaron de una mejoría del comportamiento. Se notificó que 14 de estos 40 niños mostraban una conducta muy anormal cuando consumían alimentos que contenían colorantes azoicos. Los padres de ocho de estos niños muy seleccionados estuvieron de acuerdo en que participaran en un estudio de provocación doble ciego, controlado con placebo, cruzado. Durante un período de estudio de 2 semanas, cada día se administraba a los niños un placebo, tartracina o carmoisina. Cuando se rompieron los códigos, solo en dos de ocho (25%) se observó una relación entre la ingestión de los colorantes y la conducta

anormal. Los otros seis niños experimentaron cambios de la conducta, pero se produjeron tanto en los días en que se les había administrado el placebo como en los días que recibieron los colorantes. En resumen, de los 220 sujetos cuyos padres creían que la tartracina les producía cambios de la conducta, solo en dos las provocaciones con los colorantes se relacionaban con los cambios de la conducta observados.

Los autores ampliaron sus estudios en un grupo de 24 pacientes, seleccionados durante los estudios de provocación a partir de una población de referencia de 800 niños, cuyos padres sospechaban que tenían hipercinesia causada por el consumo de tartracina [54]. En estos 24 sujetos de estudio se describió un efecto dosis-respuesta durante las pruebas de provocación doble ciegas, controladas con placebo. La dosis mínima de tartracina asociada a hiperactividad en los niños afectados fue de 10 mg al día. Sin embargo, algunos niños no se volvieron hiperactivos hasta que recibieron dosis mayores.

La primera conclusión fue que solo un pequeño número de niños, que se sospechaba que tenían problemas de conducta provocados por el colorante, estaban realmente afectados. En segundo lugar, se necesitó una dosis de al menos 10 mg de tartracina antes de que se produjera ningún cambio de la conducta en los niños afectados. Esto hace que sea imposible que los comprimidos y las cápsulas con códigos de color sean responsables, ya que contienen una dosis total de colorante < 1 mg. Por último, aunque la evidencia de que pueden producirse cambios de la conducta provocados por los colorantes en los niños ocasionalmente es bastante convincente, los hechos no apoyan la afirmación de que la mayoría de los niños con trastornos de la conducta son víctimas de reacciones provocadas por los colorantes.

Conclusiones

Aunque se han realizado algunos estudios bien diseñados, la bibliografía está llena de estudios que no son de alta calidad y, sin embargo, informan de episodios provocados por colorantes, a veces en un gran número de pacientes. Después de analizar todo el laberinto de demandas contra la tartracina y otros colorantes azoicos, es evidente la escasez de efectos adversos documentados causados por estos colorantes. Excepto los escasos pacientes que experimentan asma leve o urticaria, anafilaxia, vasculitis cutánea y dermatitis de contacto como consecuencia de la exposición a los colorantes, la gran mayoría de los seres humanos toleran los colorantes sin ningún problema. De hecho, la inmensa mayoría de las reclamaciones contra los colorantes se deben a una identidad equivocada, a asociaciones o a una causalidad mal dirigida.

Bibliografía

1. Simon RA, Stevenson DD, Adverse reactions to food and drug additives. Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, eds. *Allergy, Principles and Practice*, vol. 2. St. Louis, MO: Mosby; 1993:1687–1704.
2. Simon RA. Adverse reactions to drug additives. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;74:623–630.
3. Lockey S. Allergic reactions due to FD&C yellow #5 tartrazine, an aniline dye used as a coloring agent in various steroids. *Ann Allergy*. 1959;17:719–725.
4. Juhlin L, Michaelsson G, Zetterstrom O. Urticaria and asthma induced by food and drug additives in patients with aspirin sensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1972;50:92–102.
5. Michaelsson G, Juhlin L. Urticaria induced by preservatives and dye additives in food and drugs. *Br J Derm*. 1973;88:525–532.
6. Ros A, Juhlin L, Michaelsson G. A follow up study of patients with recurrent urticaria and hypersensitivity to aspirin, benzoates and azo dyes. *Br J Derm*. 1976;95:19–27.
7. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Derm*. 1981;104:369–381.
8. Doeglas H. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including physical urticaria. *Br J Derm*. 1975;93:135–143.
9. Thune P, Granholt A. Provocation tests with antiphlogistica and food additives in recurrent urticaria. *Dermatologica*. 1975;151:360–364.
10. Gibson A, Clancy R. Management of chronic idiopathic urticaria by the identification and exclusion of dietary factors. *Clin Allergy*. 1980;10:699–705.
11. Settipane G, Pudupakkam RK. Aspirin intolerance III: subtypes, familial occurrence and cross-reactivity with tartrazine. *J Allergy Clin Immunol*. 1975;56:215–221.
12. Settipane G, Chafee H, Postman M, Levine MI. Significance of tartrazine sensitivity in chronic urticaria of unknown etiology. *J Allergy Clin Immunol*. 1976;57:541–546.
13. Stevenson DD, Simon RA, Lumry WR, et al. Adverse reactions to tartrazine. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78:182–191.
14. Simon RA, Bosso JV, Daffern PD. Prevalence of sensitivity to food/drug additives in patients with chronic idiopathic urticaria (CIUA). *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:15.
15. Murdoch R, Pollack I, Young E, Lessof MH. Food additive induced urticaria: studies of mediator release during provocation test. *J R Coll Physicians Lond*. 1987;21:262–266.
16. Speer K. *The Management of Childhood Asthma*. Springfield, IL: Charles

C Thomas; 1958: p. 23.
17. Chafee FH, Settipane GA. Asthma caused by FD&C approved dyes. *J Allergy*. 1967;40:65–69.
18. Samter M, Beers RF. Concerning the nature of the intolerance to aspirin. *J Allergy*. 1967;40:281–293.
19. Samter M, Beers RF. Intolerance to aspirin: clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med*. 1968;68:975–983.
20. Stenius BS, Lemola M. Hypersensitivity to acetyl acetic acid (ASA) and tartrazine in patients with asthma. *Clin Allergy*. 1976;6:119–129.
21. Kory R, Hamilton LH. Evaluation of spirometers used in pulmonary function studies. *Am Rev Respir Dis*. 1963;87:228–236.
22. Fitzgerald M, Smith AA, Gaensler EA. Evaluation of electronic spirometers. *N Engl J Med*. 1973;289:1283–1286.
23. Stevenson DD. Oral challenges to detect aspirin and sulfite sensitivity in asthma. *N Engl Reg Allergy Proc*. 1988;9:135–142.
24. Freedman B. Asthma induced by sulfur dioxide, benzoate and tartrazine contained in orange drinks. *Clin Allergy*. 1977;7:407–411.
25. Spector SL, Wangaard CH, Farr RS. Aspirin and concomitant idiosyncrasies in adult asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1979;64:500–506.
26. Weber RW, Hoffman M, Raine DA, et al. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J Allergy Clin Immunol*. 1979;64:32–37.
27. Vedanthan PK, Menon MM, Bell TD, et al. Aspirin and tartrazine oral challenge: incidence of adverse response in chronic childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1977;60:8–13.
28. Tarlo S, Broder I. Tartrazine and benzoate challenge and dietary avoidance in chronic asthma. *Clin Allergy*. 1982;12:303–312.
29. Stevenson DD, Simon RA, Lumry WR, et al. Pulmonary reactions to tartrazine. *Pediatr Allergy Immunol*. 1992;3:222–227.
30. Grzelewska-Rzymowska I, Szmidt M, Kowalski ML, Rozniecki J. Sensitivity and tolerance to tartrazine in aspirin-sensitive asthmatics. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1986;14:31–36.
31. Virchow CH, Szczeklik A, Bianco S. Intolerance to tartrazine in aspirin-induced asthma: results of a multicenter study. *Respiration*. 1988;53:20–23.
32. Gerber JG, Payne NA, Oelz O, et al. Tartrazine and the prostaglandin system. *J Allergy Clin Immunol*. 1979;63:289–294.
33. Stevenson DD, Simon RA, Aspirin sensitivity: respiratory and cutaneous manifestations. Middleton E, Reed CE, Ellis EF, eds. *Allergy: Principles and Practice*, vol. 2. St. Louis MO: Mosby; 1988:1537–1554.
34. Settipane RA, Shrank PJ, Simon RA, et al. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic

subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:480–485.
35. Stevenson DD, Hougham A, Schrank P, et al. Disalcid cross-sensitivity in aspirin sensitive asthmatics. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86:749–758.
36. Caucino J, Armeneka M, Rosensteich DL. Anaphylaxis associated with a change in Premarin dye formulation. *Ann Allergy*. 1994;72:33–35.
37. Stevenson D. Approach to the patient with a history of adverse reactions to aspirin or NSAIDs: diagnosis and treatment. *Allergy Asthma Proc*. 2000;21:25–31.
38. Ardern K, Ram FS. Tartrazine exclusion for allergic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4):CD000460. doi:10.1002/14651858.CD000460.
39. Trautlein JJ, Mann WJ. Anaphylactic shock caused by yellow dye (FD & C No. 5 and FD & C No. 6) in an enema (case report). *Ann Allergy*. 1978;41:28–29.
40. Devlin J, David TJ. Tartrazine in atopic dermatitis. *Arch Dis Child*. 1992;67:709–711.
41. Theirbach M, Geursen-Reitsma AM, Van Joost T. Sensitization to azo dyes. *Contact Derm*. 1992;27:22–26.
42. Roeleveld C, Van Ketel WG. Positive patch test to the azo dye tartrazine. *Contact Derm*. 1976;2:180–183.
43. Hatch KL, Maibach HI. Textile dye dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:631–639.
44. Criep L, Allergic vascular purpura. *J Allergy Clin Immunol*. 1971;48:7–12.
45. Michaelsson G, Pettersson L, Juhlin L. Purpura caused by food and drug additives. *Arch Dermatol*. 1974;109:49–53.
46. Kubba R, Champion RH. Anaphylactoid purpura caused by tartrazine and benzoates. *Br J Dermatol*. 1975;93:61–68.
47. Lowry M, Hudson CF, Callen JP. Leukocytoclastic vasculitis caused by drug additives. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30:854–855.
48. Parodi G, Parodi A, Rebora A. Purpuric vasculitis due to tartrazine. *Dermatologica*. 1985;171:62–63.
49. Finegold B. Hyperkinesis and learning disabilities linked to artificial flavors and colors. *Am J Nurs*. 1975;75:797–803.
50. Colins-Williams C. Clinical spectrum of adverse reactions to tartrazine. *J Asthma*. 1985;22:139–143.
51. David T. Reactions to dietary tartrazine. *Arch Dis Child*. 1987;62:119–122.
52. Swanson J, Kinsbourne M. Food dyes affect performance of hyperactive children on a laboratory learning test. *Science*. 1980;207:1485–1491.
53. Rowe K. Synthetic food colourings and hyperactivity: a double blind cross-over study. *Aust Paediatr J*. 1988;24:143–147.
54. Rowe KS, Rowe KJ. Synthetic food coloring and behavior: a dose response effect in a double blind, placebo controlled, repeated

measures study. *J Pediatr*. 1994;125:691–698.

32

Reacciones adversas a los antioxidantes hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado

Richard W. Weber National Jewish Health, University of Colorado Denver School of Medicine, Denver, Colorado, USA

Conceptos clave

- El BHA y el BHT son antioxidantes fenólicos añadidos con frecuencia a los alimentos que contienen grasas o aceites en concentraciones reguladas.
- A pesar de las dudas sobre su toxicidad en animales, el BHA y el BHT están incluidos provisionalmente en la lista GRAS (reconocidos habitualmente como seguros).
- Las reacciones adversas en personas son mejor conocidas en la piel.
- No se han descrito efectos adversos pulmonares bien documentados.
- Las auténticas tasas de reactividad son muchos menores que las reseñadas inicialmente, debido al diseño defectuoso de los estudios más antiguos.

Los alimentos que contienen grasa de origen vegetal o animal se ponen rancios debido a cambios químicos inducidos por la exposición al oxígeno, calor, humedad o acción de enzimas. La rapidez con que el producto se torna rancio depende de la fuente y de las condiciones de almacenamiento de las grasas o aceites. Las grasas insaturadas tienen dobles enlaces de carbono-carbono en su estructura, y estos puntos son susceptibles a las alteraciones

químicas responsables de la ranciedad. Las grasas saturadas son más resistentes. Los aceites de origen vegetal tienen más grasas insaturadas, pero también contienen antioxidantes protectores naturales, como tocoferoles. Las grasas animales son más saturadas, pero tienen menos antioxidantes y, por tanto, su riesgo de degradarse es mayor [1,2]. Es posible que factores similares causen el «efecto oxidado»: frutas, verduras y hortalizas pierden su frescor y cambian de color. Los antioxidantes bloquean estos procesos e incluso restauran la «frescura» en algunos casos.

Los antioxidantes fenólicos hidroxianisol butilado (BHA) e hidroxitolueno butilado (BHT) se añaden a un gran número de alimentos que contienen aceite y grasa. Otras sustancias químicas con actividad antioxidante se usan a menudo en combinación con BHA o BHT para potenciar su actividad: estos compuestos son galato de propilo, ácido cítrico, fosfórico y ascórbico. Además, hay un grupo de antioxidantes naturales llamados tocoferoles, que poseen acción de vitamina E en cantidades variables. Unas ocho formas están presentes en alimentos tales como aceites vegetales, cereales, frutos secos y verduras de hoja, y a menudo se usan en productos de panadería, cereales, sopas y productos lácteos.

El BHA y el BHT son compuestos sintéticos no presentes en la naturaleza. El BHT, también conocido como 2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenol o 2,6-di-*terc*-butil-*p*-cresol, se fabrica a partir de *p*-cresol e isobutileno [3]. El BHA es una mezcla de dos isómeros, el 85% de 2-*terc*-butil-4-metoxifenol y el 15% de 3-*terc*-butil-4-metoxifenol (fig. 32.1) [4]. El BHT fue patentado en 1947. Inicialmente, estas sustancias se desarrollaron como antioxidantes para productos derivados del petróleo y el caucho, pero se descubrió que eran antioxidantes eficaces en grasas animales. Aunque su uso fundamental es como antioxidante, el BHA también ha demostrado poseer actividad antimicrobiana frente a bacterias, incluidas *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Salmonella typhimurium* y varias especies de *Bacillus*, así como actividad antifúngica contra *Penicillium, Aspergillus* y *Geotrichum* [5].

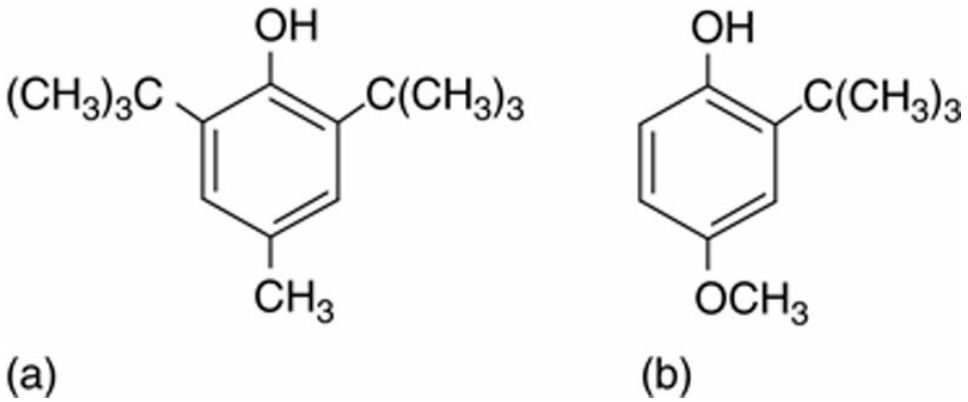


FIGURA 32.1 (a) Hidroxitolueno butilado (BHT, 2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenol). (b) Hidroxianisol butilado (BHA, 2-*terc*-butil-4-metoxifenol). El BHA comercial también contiene un 15% de 3-*terc*-butil-4-metoxifenol.

En 1949, el BHA apareció en la nueva lista positiva (permitido) de conservantes de clase IV de la Health Protection Branch del Health and Welfare en Canadá. Su uso quedaba restringido a concentraciones inferiores al 0,02% [6]. Los estudios en animales de los productores fueron remitidos a la Food and Drug Administration estadounidense en 1954 y 1955, y se permitió su uso antes de la Food Additives Amendment de 1958. El BHA y el BHT recibieron el estado de «generalmente reconocidos como seguros» (GRAS) sin precisar más estudios. Más recientemente, algunos productos de la lista GRAS han sido sometidos a un examen detallado, y el BHA y el BHT mantienen su estado provisional. La FDA limita su uso en los alimentos, individualmente o en combinación con otros antioxidantes, a ≤ 0,02% del contenido total de grasa y aceite [1].

El BHA y el BHT se usan en cereales de desayuno, chicle, tentempiés, aceites de origen vegetal, manteca, copos, gránulos y chips de patatas, arroz enriquecido y golosinas para impedir la oxidación de los ácidos grasos insaturados [1]. Son más potentes que otros antioxidantes y han sido menos caros que otras sustancias, como el ácido nordihidroguaiarético (ANDG) [6]. El BHA se usa más que el BHT, porque es más estable a altas temperaturas. El BHT puede degradarse mediante fotoirradiación con luz visible, especialmente en presencia de riboflavina (vitamina B_2), que genera radicales de oxígeno. El BHA no se ve afectado negativamente por los radicales de oxígeno y mantiene su actividad antioxidante [7]. El Ultra Rice es un tipo de arroz enriquecido con vitamina A, varias vitaminas del grupo B, hierro y cinc. Sin embargo, la vitamina A del arroz es sensible a la degradación, por lo que fueron necesarias más investigaciones para encontrar antioxidantes y estabilizantes apropiados que cumplieran las regulaciones alimentarias internacionales. Los mejores resultados se encontraron con una combinación de BHA y BHT como antioxidantes hidrófobos, ácido ascórbico como antioxidante hidrófilo, y los estabilizadores ácido cítrico y tripolifosfato sódico [8].

En 1970, la cantidad total de BHT añadida a alimentos se aproximó a 270.000 kg, el doble de la empleada en 1960. En 1976, la producción anual total de BHT en EE. UU. fue de 9 millones de kg, de los cuales unos 4 millones tuvieron un uso no alimentario y el resto, alimentario. Además de los alimentos humanos, el BHT se añade a piensos de animales, como harina de pescado para aves [3]. Los pavos son especialmente susceptibles a la aflatoxina B1 de *Aspergillus,* y el BHT dietético protege frente a los efectos nocivos de la micotoxina [9]. La protección está mediada por la inhibición de la conversión de la aflatoxina B1 en un metabolito tóxico [10].

La exposición pasiva de alimentos a estos antioxidantes también se produce a través de su uso en materiales de envasado de alimentos, como adhesivos por presión, papel y cartón, lubricantes y tapaderas herméticas de recipientes [1,3]. Además, el BHA y el BHT son añadidos a distintos cosméticos y productos farmacéuticos. Este último se usa en concentraciones del 0,0002-0,5%. Sí penetra en la piel, pero la absorción sistémica desde la

superficie cutánea se considera demasiado pequeña para constituir un riesgo. El Cosmetics Ingredient Review Expert Panel concluyó que el BHT es seguro tal como se usa en las formulaciones de cosméticos [11].

La ingesta media diaria por persona en EE. UU. de BHT se calculó en 2 mg en 1970, mientras que en el Reino Unido la ingesta estimada era la mitad [3]. Con la mayor presencia actual en la dieta estadounidense de alimentos procesados y envasados, las ingestas diarias más recientes de BHA y BHT son notablemente mayores. En 1986, la ingesta media de BHA oscilaba de 0,13 a 0,39 mg/kg de peso corporal/día. La cifra en los adolescentes varones fue 12,12 mg/persona/día, y la media en ambos sexos para todas las edades, 7,4 mg/persona/día [6]. En 1974, el Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) de la FAO/OMS, había recomendado 0,5 mg/kg como ingesta diaria aceptable (IDA) de BHA, BHT o la suma de ambos [4]. Un estudio holandés en 2000 con ancianos describió ingestas medias de BHA y BHT de 105 y 351 µg/día, respectivamente [12]. Las ingestas diarias máximas teóricas de BHA y BHT en Brasil se calcularon mediante datos de consumo de alimentos y un estudio de mercado de productos envasados. El consumo de BHA estimado era de 0,09-0,15 mg/kg/día, y el de BTH, de 0,05-0,1 mg/kg/día [13]. En Japón se analizaron siete aditivos alimentarios en más de 34.000 muestras de alimentos obtenidos mediante inspección oficial en 1998 [14]. Para un peso corporal de 50 kg, el consumo de BHA y BHT era del 0,5 y el 0,7% de la IDA, respectivamente. Un trabajo coreano de 2005 empleó varios métodos para calcular la ingesta diaria estimada de BHA, BHT y *terc*-butil hidroquinona (TBHQ). Los autores encontraron que el consumo medio de estos tres antioxidantes oscilaba entre el 6 y el 14,42% de la IDA establecida por el JECFA [15]. Un estudio de exposición dietética de niños y adolescentes en Beirut, Líbano, que empleó el análisis químico de más de 400 productos y bebidas junto con datos de consumo de alimentos, reveló que una parte de la población, en concreto los niños de 9 a 13 años de edad, podría superar la IDA [16]. Los mayores contribuyentes a la ingesta de BHA eran el pan y las galletas, y de BHT, el chicle. Las concentraciones de BHA y BHT en filetes de pescado de piscifactoría obtenido de varias fuentes en Noruega reveló que el consumo de un filete de 300 g de distintas especies no contribuiría de forma medible a la ingesta de BHA; sin embargo, el consumo de un filete similar de salmón atlántico de piscifactoría sumaría hasta el 75% de la IDA para el BHT [17].

Toxicología

A pesar de la facilidad con que estos antioxidantes lograron el aprobado de la FDA, los estudios toxicológicos en animales han revelado distintos acontecimientos adversos. Es muy posible que estos se relacionen con sus acciones antioxidantes. El BHA y el BHT actúan como sustancias rompedoras de cadenas liposolubles, retrasando la peroxidación de los lípidos al ocuparse de radicales intermediarios, como peroxilos lipídicos [18]. En el proceso, no obstante, el antioxidante pierde un átomo de hidrógeno, y se convierte así en un radical. El radical de antioxidante es, por lo general, menos reactivo que el radical libre peroxilo, pero en algunas circunstancias puede tener propiedades prooxidantes, a menudo debido a interacciones con iones de hierro.

En estudios en ratones, el BHA inhibía varias enzimas microsómicas, pero la administración a largo plazo inducía también ciertas enzimas del citocromo P450 [19]. En humanos, 0,5 mg/kg de BHA durante 10 días no tuvieron efectos apreciables sobre la capacidad de biotransformación [20]. El metabolismo de la antipirina y el paracetamol no resultó afectado. La excreción urinaria de metabolitos de BHA aumentaba significativamente los días 3 y 7 comparado con el día 1, lo que apunta a una inhibición de las enzimas encargadas del metabolismo del BHA, o bioacumulación de este compuesto y/o sus metabolitos en el organismo.

El BHT en dosis única ha demostrado que induce neumonitis intersticial y fibrosis pulmonar en ratones, mientras que el BHA y otros antioxidantes no parecían ejercer esta acción [21]. Este efecto del BHT resulta potenciado por el oxígeno administrado precozmente, pero no en etapas posteriores [22,23]. Además, los corticoides en dosis altas podrían empeorar significativamente la lesión pulmonar si se administran pronto, mientras que su administración tardía quizás mejore la lesión [24,25]. No está claro si la lesión pulmonar está mediada por alguna propiedad exclusiva del BHT, más que por una vía antioxidante; parece ser que la extensión de la lesión depende de varios factores relacionados a la vez con la dosis y el tiempo. Hay diferencias patentes entre las cepas de ratones en la respuesta crónica al BHT, parte de las cuales podrían deberse a la conversión del BHT por el citocromo P450 en un metabolito más neumotóxico, BHT *terc*-butil hidroxilado (BHT-BuOH) [26]. Los ratones CXBH se hacen tolerantes a la administración crónica de BHT, mientras que los ratones BALB/cBy mostraron un proceso inflamatorio crónico con macrófagos alveolares activados y un mayor número de tumores pulmonares. Los efectos agudos pusieron de manifiesto una reducción de dos a cinco órdenes de magnitud de la proteína cinasa Cα y la calpaína II (isozima II de proteasa dependiente del calcio).

El impacto de los antioxidantes dietéticos sobre la prevención del cáncer ha recibido mucha atención por parte de la comunidad científica y los medios de comunicación. El BHA y el BHT han demostrado ser a la vez protectores y

potenciadores del desarrollo de tumores en distintos sistemas. Es posible que el BHT inhiba la inducción tumoral de los carcinógenos si se administra previamente, pero podría promover el crecimiento tumoral si la administración se produce después del carcinógeno [27]. El BHA, el BHT y el ANDG han demostrado que disminuyen la promoción de tumores cutáneos ejercida por 12-*O*-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA), peróxido de benzoílo y luz ultravioleta. El BHA alcanza este resultado al reducir la expresión génica de ornitina descarboxilasa, indicador de promoción e hiperproliferación de tumores cutáneos [28]. El BHT, en cambio, aumentaba la incidencia de tumores hepáticos en ratones C3H machos [29]. El mismo estudio mostró un mayor número de cánceres de colon en ratones BALB/c con un carcinógeno químico, dimetilhidracina, pero no con otro, metilnitrosourea. Por otra parte, el BHA parecía proteger frente a la toxicidad hepática aguda de un carcinógeno específico del colon, acetato de metilazoximetanol [30]. El BHA inhibe el crecimiento e induce la apoptosis de las células de cáncer cervical HeLa [31]. Este efecto se debía a la activación de la caspasa y la depleción del glutatión. No obstante, el BHA en dosis altas demostró que producía cánceres en el primer estómago de ratas [6]. Sin embargo, como las personas carecemos de este órgano y las dosis usadas eran unas 10.000 veces mayores que las probablemente correspondientes al consumo humano, el JECFA valoró, revisando los datos, que los beneficios del BHA superaban los posibles riesgos [6]. Con la ingesta diaria habitual de BHA y BHT, el estudio de cohortes de Holanda no encontró asociaciones significativas con riesgo de cáncer de estómago [12].

En ratas albinas Wistar, el pretratamiento con BHT aumentaba la toxicidad hepática inducida por LPS al potenciar la actividad superóxido dismutasa [32]. Los autores comentaban que, aunque el riesgo de toxicidad hepática con el uso de BHT individualmente era bajo, podría ser más alto con un consumo excesivo del aditivo en casos de endotoxemia. Es posible que el BHT sea antiaterógeno. Con un modelo de conejos a dieta de colesterol, Xiu et al. mostraron que el BHT prevenía el descenso del flujo sanguíneo y el diámetro del vaso en la microcirculación [33]. Este efecto del BHT está mediado por la inducción de concentraciones elevadas de triglicéridos [34].

En linfocitos humanos, Klein y Bruser demostraron que el BHT es citotóxico en concentraciones > 100 µg/ml [35]. Con 50 µg/ml, el BHT inhibía la reacción linfocítica mixta, pero no la estimulación de PHA. Se observó un efecto sinérgico de supresión de PHA con la incubación conjunta con cortisol o prednisona. En un modelo de anafilaxia cutánea pasiva (ACP) en ratas, Yamaki et al. demostraron que el BHT aumentaba la ACP específica de DNP de forma dependiente de la dosis [36]. Además, en presencia de BHT, las células RBL2H3 de ratas inducidas por IgE liberaban mayores cantidades de mediadores, asociado a un aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} y activación de PI3-cinasa. Los autores plantearon, por tanto, que el BHT podría influir en las enfermedades alérgicas.

Asma/rinitis

A diferencia de la abundante bibliografía sobre toxicología en animales, apenas hay unos cuantos artículos de reacciones adversas al BHA y el BHT en personas. En 1973, Fisherman y Cohen describieron siete pacientes con asma, rinitis vasomotora con o sin pólipos nasales, o ambas, con sospecha de intolerancia al BHA y el BHT [37]. No presentaron detalles clínicos ni por qué incriminaron al BHA y el BHT. Estos pacientes fueron identificados tras una provocación abierta con ingesta de 125-250 mg de BHA/BHT en cápsulas y reproducción de los síntomas con empeoramiento de la rinitis vasomotora, cefalea, enrojecimiento, asma, inyección conjuntival, dolor retroesternal sordo irradiado a la espalda, diaforesis y somnolencia. No se apreciaron medidas objetivas. La intolerancia al BHA/BHT se documentó además con la duplicación del tiempo de hemorragia por el método de Duke en el lóbulo de la oreja (que los autores denominaron respuesta vascular secuencial) en todos los casos. No ofrecieron explicaciones del efecto sobre el tiempo de hemorragia, más allá de una presunta similitud con la intolerancia al ácido acetilsalicílico (AAS). En un artículo de seguimiento del mismo año dedicado a la reactividad cruzada con el AAS, estos autores habían encontrado 21 pacientes con intolerancia al BHA/BHT según el tiempo de hemorragia, de los cuales 17 presentaron síntomas clínicos en la provocación. No reseñaron los detalles clínicos [38].

Al año siguiente, en un intento infructuoso de replicar los hallazgos iniciales de Fisherman y Cohen, Cloninger y Novey realizaron un estudio similar empleando la ingesta oral de 300-850 mg de BHA en cinco pacientes asmáticos y dos con rinitis [39]. Describieron que el tiempo de hemorragia basal en el lóbulo de la oreja no era reproducible en la cuantía indicada por los autores anteriores. Ninguno de los pacientes sufrió agravamientos clínicos, modificaciones del flujo máximo ni aumento superior al 50% en el tiempo de hemorragia; en cuatro pacientes se observó un efecto de somnolencia no relacionado con la dosis. Por estos motivos, los autores cuestionaron la validez de la intolerancia clínica al BHA, así como la validez y la reproducibilidad de la respuesta vascular secuencial. Goodman et al., en un caso bien documentado de urticaria crónica provocada por BHA/BHT (descrito más adelante), no pudieron demostrar que 250 mg de BHT o placebo modificaran el tiempo de hemorragia en el lóbulo de la oreja del paciente ni de dos controles [40].

Weber et al. no encontraron respuestas asmáticas (descenso > 25% del FEV_1) en 43 pacientes con asma permanente moderada sometidos a provocaciones simple ciegas de cápsulas con dosis secuenciales de 125 y 250 mg de BHA y BHT [41]. Esto formaba parte de un estudio más grande, en el que las provocaciones simple ciegas se validaban posteriormente mediante provocaciones doble ciegas. Se documentó sensibilidad al AAS en el 44% de los pacientes, y reactividad al ácido *p*-hidroxibenzoico, benzoato sódico y

colorantes azoicos o no azoicos en el 2-5%. En su experiencia, el autor solo conoce dos casos no publicados: un descenso de la función pulmonar tras una provocación doble ciega con 250 mg de BHT en un paciente con anafilaxia por alimentos y síndrome de alergia bucal; y tos y descenso del FEM ante una provocación doble ciega con BHA en un paciente con alergia alimentaria. Por tanto, en el momento actual, no hay descripciones publicadas de provocaciones con BHA o BHT que resulten en respuestas asmáticas bien documentadas y reproducibles.

Urticaria

En 1975, Thune y Granholt describieron 100 pacientes con urticaria recidivante evaluados mediante provocaciones con aditivos alimentarios [42]. Las provocaciones fueron positivas en 62 pacientes, y dos terceras partes reaccionaron a múltiples sustancias. Las tasas positivas de colorantes, conservantes o fármacos antiinflamatorios individuales oscilaron entre el 10 y el 30%. La mayoría de las reacciones se produjeron en 1-2 h, y varias tuvieron lugar entre 12 y > 20 h. De las 47 provocaciones con BHA, hubo 6 reacciones (12,7%), y 6 de 43 reaccionaron al BHT (13,9%); no está claro si eran los mismos seis pacientes. Las dosis de la prueba se administraron en 2-3 incrementos, y la dosis total de BHA y BHT fue 17 mg. Las provocaciones no estaban enmascaradas ni los autores reseñaron los criterios de provocación positiva.

En 1977, Fisherman y Cohen describieron los resultados de provocaciones alimentarias orales o intradérmicas con un gran número de compuestos sospechosos sobre el tiempo de hemorragia («respuesta vascular secuencial») en la evaluación de 215 pacientes con urticaria crónica [43]. Se retiraron los medicamentos 12 h antes de la provocación, excepto la hidroxicina, suspendida 72 h antes. Se encontró intolerancia en 19 pacientes con provocaciones de 250-500 mg de BHA y BHT. Una tabla mostraba algunos detalles de cuatro pacientes que reaccionaron ante 250 mg de BHA y BHT: además de duplicar el tiempo de hemorragia en el lóbulo de la oreja, dos desarrollaron congestión nasal y tres tuvieron urticaria, aunque no está claro si esto representaba un incremento respecto a su situación basal. Estos autores plantearon que habían realizado una determinación de «etiologías únicas o parciales» en 203 de los 215 pacientes (94,4%), una tasa de éxito sorprendente en una entidad clínica conocida por su resistencia a definir una causa. Obviamente, a las evaluaciones de urticaria de estos autores, así como a las provocaciones de asma, se aplican las mismas críticas sobre la ausencia de mecanismos plausibles y la falta de reproducibilidad de la prueba en otras manos.

Juhlin mencionó en una revisión de la urticaria en 1977 los resultados de provocaciones con una mezcla de BHA y BHT en 130 pacientes con urticaria [44]. Las dosis progresivas de 1, 10 y 50 mg de BHA y BHT generaron nueve provocaciones positivas y cinco positivas probables (6,9-10,8%). No aportó detalles sobre las características de los síntomas de los pacientes, criterios de respuesta positiva ni enmascaramiento de las provocaciones. Cuatro años después, este mismo autor publicó los resultados de una evaluación de 330 pacientes con urticaria recidivante [45]. Utilizó provocaciones simple ciegas en 15 días con una batería de colorantes, conservantes y placebo. Los antihistamínicos se suspendieron 4-5 días antes del inicio de la secuencia de provocaciones. Las pruebas se completaban cuando los pacientes «tenían síntomas leves o ninguno». Se consideraban positivas si aparecían «signos

claros de urticaria o angioedema» en 24 h. Un poco menos de la mitad de los 330 pacientes (156) se sometieron a una provocación con BHA/BHT con dosis acumuladas de 1, 10, 50 y 50 mg (dosis total: 111 mg). El 15% tuvo reacciones positivas, y el 12%, ambiguas. Se administró placebo (lactosa) en dos dosis los días 1, 3, 9 y 12, aunque hubo modificaciones en el orden. Las sustancias activas se administraban en dosis de únicas a divididas en seis en intervalos de 1 h. La mayoría de los pacientes no se sometieron a toda la pauta de provocación; un tercio no recibió placebo.

Hannuksela y Lathi publicaron los resultados de un extenso estudio de provocaciones doble ciegas en 1986 [46]. Evaluaron 44 pacientes con urticaria crónica de duración superior a 2 meses, 91 pacientes con dermatitis atópica y 123 con dermatitis de contacto resuelta. Utilizaron almidón de trigo como placebo en vez de lactosa, porque Juhlin había descrito respuestas positivas al placebo de lactosa. En la provocación, los pacientes recibieron 9 mg de metabisulfito sódico, 200 mg de ácido benzoico, una mezcla de BHA y BHT con 50 mg de cada uno, y otra mezcla de β-caroteno y β-apo-carotenal con 200 mg de cada compuesto. Las reacciones positivas se repetían 4 días después para validar la respuesta: las provocaciones se consideraban positivas si el paciente respondía en ambas ocasiones y ambiguas si la repetición resultaba negativa. De los 44 pacientes con urticaria, ninguno presentó reacciones positivas reproducibles con BHA/BHT: dos respondieron a la primera provocación, pero no a la segunda, 4 días después. Los pacientes con dermatitis atópica presentaron este mismo patrón: dos tuvieron reacciones ambiguas con BHA/BHT. Ninguno de los pacientes con dermatitis de contacto reaccionó a los antioxidantes. Un paciente con urticaria presentó respuestas reproducibles al placebo de trigo, otro al ácido benzoico y uno más tuvo una respuesta ambigua con metabisulfito. Un paciente con dermatitis atópica mostró reacciones positivas al carotenal/caroteno, y otro tuvo una reacción ambigua al metabisulfito. Un paciente con dermatitis de contacto presentó una reacción ambigua ante el placebo de trigo (no se realizó la segunda provocación). Los autores contrastaron sus resultados con los de Juhlin y apuntaron a diferencias en las provocaciones para explicar su ausencia de respuestas. También se plantearon si un período refractario prolongado tras las provocaciones positivas iniciales podría ser el responsable de las pruebas negativas del seguimiento, puesto que solo habían esperado 4 días. Por lo general, sin embargo, los autores tuvieron la impresión de que los aditivos alimentarios en las cantidades habituales no provocan urticaria ni influyen en la dermatitis atópica [46].

En 1990, Goodman et al. describieron el primer protocolo de provocaciones múltiples doble ciegas controladas con placebo que documentó el nexo entre BHA y BHT y urticaria crónica [40]. La demostración del agravamiento de los síntomas no se basó en provocaciones individuales: dos pacientes con urticaria crónica y angioedema de 3-4 años de duración se sometieron a provocaciones alimentarias orales con varios compuestos, repetidas 2-3 veces como verificación. Los pacientes habían mejorado con dietas restringidas,

pero perdieron 9-14 kg en el proceso. Ambos pacientes fueron ingresados, se les pautó una dieta elemental con fórmula, y se les observó durante 5-7 días para establecer una estimación de la actividad basal. Los pacientes valoraban la intensidad del prurito y las lesiones cutáneas se clasificaban de 0 a > 4 según la extensión de la distribución en el organismo. Solo se consideraron positivas las provocaciones inductoras de lesiones en las 12 h siguientes a la ingesta que afectaban a toda una extremidad o área corporal o eran generalizadas. Las que aparecían en 12-24 h se consideraban ambiguas. Se administró una mezcla de 125 mg de BHA y la misma cantidad de BHT, seguida de 250 mg de la mezcla 2-4 h después si no habían aparecido reacciones importantes. Un paciente recibió además un extra de 250 mg de BHA exclusivamente. Las cápsulas de placebo contenían glucosa o lactosa. Los pacientes también fueron sometidos a provocaciones con benzoato sódico, ácido *p*-hidroxibenzoico, tartracina y otros colorantes azoicos. Ambos pacientes reaccionaron en 1-6 h al BHA y el BHT en todas las ocasiones, y no reaccionaron a los demás aditivos ni al placebo en numerosos intentos. No hubo reacciones tardías después de 6 h.

Las gachas de avena que un paciente desayunaba todos los días contenían BHA y BHT. A los dos pacientes se les recomendó una dieta de evitación específica de BHA y BHT, lo que provocó una reducción mantenida de la frecuencia y la gravedad de su urticaria. El primer paciente, a los 7 años de seguimiento, continuaba cumpliendo escrupulosamente la dieta y refería agravamientos de la urticaria en caso de exposiciones accidentales. El otro, en el seguimiento a 1 año, también seguía manteniendo la dieta, y solo había tenido dos brotes leves tras ingerir alimentos con BHA y BHT. Estos dos episodios duraron menos de 12 h y no precisaron medicación. Ambos pacientes volvieron a su peso previo a la enfermedad y retomaron su actividad laboral habitual.

En el primer paciente evaluado se realizaron análisis plasmáticos seriados durante todo el período de provocaciones para determinar CH50, C_3 activado y factor B, y PGE2, PGF2α y dihidroxicetoPGF2α. La sangre se extraía en la situación basal y a intervalos de media hora tras la primera dosis hasta 2 h después, y posteriormente cada hora en las 6 h posteriores a la segunda dosis. Una vez completadas las provocaciones iniciales en el primer paciente y roto el código, el paciente y dos controles normales se sometieron a una sesión doble ciega adicional, con 250 mg de BHA y placebo. Esta se llevó a cabo para evaluar el valor predictivo de la prueba de respuesta vascular secuencial de Fisherman y Cohen. Como comentamos previamente, esta prueba consiste en un tiempo de hemorragia en el lóbulo de la oreja, planteada por sus autores como diagnóstica de reacciones adversas a BHA/BHT, AAS y otras sustancias químicas. También se realizaron pruebas intraepidérmicas con diluciones seriadas de BHA, BHT, salicilato de sodio y OHBA, que resultaron uniformemente negativas.

Las determinaciones seriadas del complemento y prostaglandinas durante las provocaciones fueron poco productivas. Se observó que CH50 disminuía

un 30-35% de forma aleatoria en los días de placebo y compuestos activos. El factor B y C_3 activado estaban aumentados esporádicamente en cuatro ocasiones, dos con placebo y una durante el período basal previo a la provocación. Las concentraciones de prostaglandinas descendían en todos los casos a medida que avanzaba el día, independientemente de si se había administrado placebo o compuesto activo. Por tanto, los autores no pudieron poner de manifiesto cambios con las provocaciones positivas en las prostaglandinas medidas. A pesar de la extensa evaluación, el mecanismo de acción es incierto. Las variaciones inconstantes en los componentes del complemento, pruebas cutáneas inmediatas negativas y la ausencia de vasculitis en la biopsia no respaldan la presencia de un proceso inmunitario. Las dietas de eliminación estrictas no anularon por completo las lesiones de ambos pacientes. Podría ser que los antioxidantes actuaran como sustancias potenciadoras de un proceso subyacente no relacionado, de forma similar a la acción del AAS en la urticaria crónica [47]. Los tiempos de hemorragia seriados en el lóbulo de la oreja no variaron con placebo ni BHA en el paciente ni en los controles, aunque el paciente presentó una respuesta urticarial brusca al BHA.

Osmundsen describió un caso de urticaria de contacto secundaria al BHT contenido en carpetas de plástico [48]. El contacto con las carpetas sobre piel indemne provocaba una fuerte reacción urticarial a los 20 min. El paciente presentó respuestas positivas de habón y eritema ante BHA y BHT diluidos al 1% en etanol.

No está clara la relevancia de estos antioxidantes en la producción o agravamiento de la urticaria crónica. Desconocemos la auténtica incidencia de reacciones adversas urticariales al BHA/BHT. Puede ser difícil identificar desencadenantes en una enfermedad que cursa con recidivas y mejoras. ¿Tienen las reacciones una auténtica relación causal o se trata de agravamientos espontáneos del proceso? Esta cuestión resulta especialmente importante cuando persiste la actividad urticarial basal durante las provocaciones. Es necesaria una definición precisa de lo que constituye una reacción positiva. Además, el observador que califica la gravedad de la reacción debe ser desconocedor del compuesto administrado, igual que la persona, porque también es susceptible al sesgo de expectativa. Los estudios de Thune y Granholt [42] y Juhlin no siguieron ninguna de estas dos normas [44,45]. La incidencia del 13-15% de reacciones al BHA/BHT publicada en estos estudios es seguramente una sobrestimación. Los resultados preliminares de provocaciones simple ciegas, controladas con placebo, de un conjunto de aditivos alimentarios en la Scripps Clinic han sido poco fructíferos [49]. En la evaluación de poco más de 20 pacientes con urticaria crónica no aparecieron respondedores a un conjunto que incluía tartracina, metabisulfito potásico, glutamato monosódico, aspartamo, benzoato sódico, metilparabeno, BHA, BHT y amarillo anaranjado S (E 110, FD&C amarillo n.° 6). Asimismo, la importancia del doble ciego en esos estudios ha sido señalada por Weber et al. [41] y reforzada por Stevenson et al. [50]. En el

primer estudio, de los 15 pacientes que reaccionaron a colorantes o conservantes en la provocación abierta, solo tres respondieron en provocaciones doble ciegas repetidas.

Dermatitis

Varias erupciones cutáneas no urticariales se han atribuido a los aditivos alimentarios. Puede producirse dermatitis de contacto a un gran número de aditivos alimentarios, especialmente antioxidantes, especias, gomas y ceras. Es posible constatar objetivamente indicios de esas respuestas mediante pruebas de parche para la hipersensibilidad demorada.

Tosti et al. describieron dos casos de dermatitis de contacto secundaria a BHA en compuestos tópicos usados en psoriasis y eccema [51]. La prueba de parche fue positiva para BHA y negativa para BHT en ambos casos. La concentración de BHA en los preparados fue del 0,1 y el 0,2%, respectivamente. En su artículo de 1987, los autores citaron 14 casos de dermatitis de contacto por BHA en la bibliografía. La sensibilidad al contacto de guantes de látex es un problema creciente; sin embargo, una descripción reciente reveló sensibilidad a antioxidantes, uno de ellos BHA, en vez de a los alérgenos del caucho habituales [52]. Acciai et al. encontraron un caso de dermatitis de contacto por BHA en un repostero durante el estudio de 72 proveedores de alimentos con eccema [53]. Una evaluación de la sensibilidad al contacto en 69 mujeres con prurito vulvar reveló resultados positivos en la prueba de parche clínicamente relevantes en 40 (58%), una de las cuales presentó sensibilidad al BHA (al 2% en la vaselina) [54]. La importancia de estos casos de sensibilidad de contacto a alimentos es que, en algunos casos, una vez desencadenada la hipersensibilidad por exposición cutánea, los síntomas de dermatitis podrían exacerbarse por la ingesta del compuesto causal. Roed-Petersen y Hjorth encontraron cuatro pacientes con dermatitis eccematosa que tenían pruebas de parche positivas con BHA y BHT [55]. La evitación dietética de los antioxidantes produjo remisiones en dos de los pacientes. Cuando se les sometió a una provocación con 10-40 mg de BHA o BHT, ambos pacientes presentaron agravamiento de la dermatitis.

El colorante rojo *ponceau* (E 124, FD&C rojo n.° 4) ha provocado vasculitis cutánea por aditivos alimentarios en chicles, así como el BHT [56,57]. El caso de vasculitis urticarial aguda debida a BHT fue descrito en 1986 por Moneret-Vautrin et al. La biopsia reveló un denso infiltrado linfoide perivascular en la dermis superior, y la inmunofluorescencia puso de manifiesto IgM, C1q, C_3, C_9 y fibrinógeno. Las lesiones se resolvieron al eliminar el consumo de chicles. Una serie de provocaciones simple ciegas mostró reproducción de las lesiones con la ingesta de BHT y no de los demás ingredientes.

Mecanismos

Las descripciones de Roed-Petersen y Hjorth, Osmundsen y Moneret-Vautrin indican que ciertas reacciones adversas a BHA y BHT podrían estar mediadas por mecanismos inmunitarios además de los observados en la hipersensibilidad típica por contacto demorada. Se ha descrito liberación de histamina por los leucocitos con AAS, benzoato, BHA/BHT y colorantes azoicos [58]. Los autores estudiaron 12 pacientes con urticaria, así como 18 individuos sanos. El BHA y el BHT causaron liberación de histamina una vez cada uno en un paciente con urticaria, pero cuatro personas sanas reaccionaron al BHT y una al BHA, lo que suscita la duda de la relevancia clínica de estas pruebas *in vitro.* Estos estudios apuntan a que las células inmunitarias efectoras probablemente participan al menos en parte de estos efectos adversos y a que están operantes distintos mecanismos. Sin embargo, la mayoría de los datos existentes hasta la fecha no respaldan que estas se traten de reacciones inmunológicamente específicas.

Varios autores han planteado que las reacciones adversas cutáneas a BHA o BHT en personas son homólogas a las lesiones en la piel provocadas por el AAS y antiinflamatorios no esteroideos, y representan alteraciones en la cascada del ácido araquidónico-prostaglandinas. Hasta ahora no hay datos que respalden esa acción por parte de los antioxidantes fenólicos. La evaluación del único paciente de Goodman et al. no reveló perturbaciones obvias de los metabolitos de las prostaglandinas a pesar del empeoramiento clínico [40]. Parece razonable pensar que el BHA y el BHT actúan en estas circunstancias de modo farmacológico, pero el mecanismo sigue sin estar claro.

Efectos no confirmados

Además de los presuntos efectos adversos del BHA y el BHT reseñados por Fisherman y Cohen basándose en la prolongación del tiempo de hemorragia en el lóbulo de la oreja, no reproducible, estos dos antioxidantes han alcanzado notoriedad en la prensa de salud alimentaria no técnica como sustancias prolongadoras de la vida. Su presunto beneficio sobre el incremento de la esperanza de vida se basa aparentemente en estudios con ratones realizados hace 25 años [3]. Desafortunadamente, estos estudios arrojaron resultados algo contradictorios, y no está claro si el aumento de la duración vital de los ratones no podría conseguirse también con una dieta normal óptima. Se ha recomendado la ingesta de 2 g diarios de BHT con el fin de contrarrestar alteraciones de la nutrición, problemas asociados al envejecimiento y herpes genital [4]. Como señaló Llaurado, no obstante, la dosis recomendada por estos defensores de la salud alimentaria ¡solo es 10 veces menor que la concentración letal observada en ciertos estudios toxicológicos en ratas [4]! Obviamente, hay que desaconsejar vivamente estas dosis tan poco prudentes.

Resumen

El BHA y el BHT son aditivos alimentarios ubicuos presentes en una gran variedad de alimentos, pero en mayor cuantía en aquellos que contienen más cantidad de grasas o aceites que puedan ponerse rancios. Además, estos antioxidantes fenólicos también se añaden a productos de plástico y papel que pueden entrar en contacto con alimentos, así como cosméticos y productos medicinales que contactarían con la piel o mucosas. Siguen usándose mucho a pesar de las dudas derivadas de estudios de toxicidad en animales. Su situación provisional mantenida en la lista GRAS refleja el hecho de que los estudios toxicológicos en animales se realizan con dosis mucho mayores que las utilizadas en la industria alimentaria. A pesar de todo, el consumo parece estar aumentando.

Hasta la fecha, las reacciones adversas mejor confirmadas en personas son cutáneas. La dermatitis de contacto por hipersensibilidad retardada a través de distintas exposiciones laborales o medicinales está bien documentada, pero no es frecuente. Actualmente no conocemos la auténtica incidencia de sensibilidad a los antioxidantes en la urticaria crónica. Las elevadas tasas de reacciones adversas a aditivos alimentarios no han sido confirmadas en estudios doble ciegos minuciosos. A pesar de que los primeros artículos europeos indicaban una incidencia del 1-15% de intolerancia al BHA/BHT en pacientes con urticaria crónica, estas cifras reflejan fallos en el diseño de los estudios. Parece ser que existe una gran probabilidad de que ciertos positivos se debieran a fluctuaciones aleatorias de la actividad de la enfermedad y no fueran reacciones auténticas a los antioxidantes o a otros aditivos alimentarios. Hasta la fecha, no hay descripciones publicadas convincentes de respuestas adversas respiratorias humanas. Por tanto, la verdadera prevalencia de reacciones adversas al BHA y el BHT sigue sin estar clara.

Las provocaciones alimentarias orales, preferiblemente doble ciegas, son aún el abordaje deseable para verificar sospechas de reacciones adversas a estos antioxidantes. La pauta recomendada es una provocación con dosis progresivamente mayores. Las dosis utilizadas pueden considerarse altas y sin duda superan con mucho la ingesta diaria promedio. No obstante, esas dosis tienen más probabilidades de causar una reacción definida. La relevancia clínica puede entonces asegurarse mediante la eliminación de la sustancia identificada de la dieta. Hay que mencionar que esas dosis, aunque resultan apropiadas para evaluar la urticaria, podrían ser peligrosas en la exploración de posibles respuestas asmáticas.

Por el escaso éxito en la identificación de causas en la urticaria crónica, probablemente estemos obligados a buscar sensibilidad a los aditivos, incluso considerando el bajo rendimiento previsto. Las dietas de eliminación estrictas o el uso de fórmulas elementales son difíciles y mal tolerados por los pacientes. Las identificaciones abiertas o simple ciegas podrían identificar posibles agravantes, que después tendrían que ser confirmados con pruebas

doble ciegas. De este modo sería posible abordar racionalmente las restricciones dietéticas.

Bibliografía

1. Lecos C. Food preservatives: a fresh report. *FDA Consum*. 1984;4:23–25.
2. Jukes TH. Food additives. *N Engl J Med*. 1977;297:427–430.
3. Babich H. Butylated hydroxytoluene (BHT): a review. *Environ Res*. 1982;29:1–29.
4. Llaurado JG. The saga of BHT and BHA in life extension myths. *J Am Coll Nutr*. 1985;4:481–484.
5. Nanditha B, Prabhasankar P. Antioxidants in bakery products: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2009;49:1–27.
6. Lauer BH, Kirkpatrick DC. Antioxidants: the Canadian perspective. *Toxicol Ind Health*. 1993;9:373–382.
7. Criado S, Allevi C, Ceballos C, García NA. Visible-light promoted degradation of the commercial antioxidants butylated hydroxyanisole (BHA) and butylated hydroxytoluene (BHT): a kinetic study. *Redox Rep*. 2007;12:282–288.
8. Li YO, Lam J, Diosady LL, Jankowski S. Antioxidant system for the preservation of vitamin A in Ultra Rice. *Food Nutr Bull*. 2009;30:82–89.
9. Klein PJ, Van Vleet TR, Hall JO, Coulombe Jr RA. Dietary butylated hydroxytoluene protects against aflatoxicosis in turkeys. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2002;182:11–19.
10. Klein PJ, Van Vleet TR, Hall JO, Coulombe Jr RA. Effects of dietary butylated hydroxytoluene on aflatoxin B1-relevant metabolic enzymes in turkeys. *Food Chem Toxicol*. 2003;41:671–678.
11. Lanigan RS, Yamarik TA. Final report on the safety assessment of BHT (1). *Int J Toxicol*. 2002;21:19–94.
12. Botterweck AA, Verhagen H, Goldbohm RA, Kleinjans J, van den Brandt PA. Intake of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene and stomach cancer risk: results from analyses in the Netherlands Cohort Study. *Food Chem Toxicol*. 2000;38:599–605.
13. Maziero GC, Baunwart C, Toledo MC. Estimates of the theoretical maximum daily intake of phenolic antioxidants BHA, BHT, and TBHQ in Brazil. *Food Addit Contam*. 2001;18:365–373.
14. Ishiwata H, Nishijima M, Fukasawa Y. Estimation of inorganic food additive (nitrite, nitrate sulfur dioxide), antioxidant (BHA and BHT), processing agent (propylene glycol) and sweetener (sodium saccharin) concentrations in foods and their daily intake based on official inspection results in Japan in fiscal year 1998. *J Food Hyg Soc Jpn*. 2002;43:49–56.
15. Suh HJ, Chung MS, Cho YH, et al. Estimated daily intakes of butylated hydroxyanisole (BHA), butylated hydroxytoluene (BHT) and tert-butyl hydroquinone (TBHQ) antioxidants in Korea. *Food Addit Contam*. 2005;22:1176–1188.

16. Soubra L, Sarkis D, Hilan C, Verger P. Dietary exposure of children and teenagers to benzoates, sulphites, butylhydroxyanisole (BHA) and butylhydroxytoluene (BHT) in Beirut (Lebanon). *Regul Toxicol Pharmacol*. 2007;47:68–77.
17. Lundebye A-K, Hove H, Måge A, Bohne VJB, Hamre K. Levels of synthetic antioxidants (ethoxyquin, butylated hydroxytoluene and butylated hydroxyanisole) in fish feed and commercially farmed fish. *Food Addit Contam*. 2010;27:1652–1657.
18. Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med*. 1992;119:598–620.
19. Peng R-X, Lewis KF, Yang CS. Effects of butylated hydroxyanisole on microsomal monooxygenase and drug metabolism. *Acta Pharmacol Sin*. 1986;7:157–161.
20. Verhagen H, Maas LM, Beckers RHG, et al. Effect of subacute oral intake of the food antioxidant butylated hydroxyanisole on clinical parameters and phase-I and phase-II biotransformation capacity in man. *Human Toxicol*. 1989;8:451–459.
21. Omaye ST, Reddy KA, Cross CE. Effect of butylated hydroxytoluene and other antioxidants on mouse lung metabolism. *J Toxicol Environ Health*. 1977;3:829–836.
22. Williamson D, Esterez P, Witschi H. Studies on the pathogenesis of butylated hydroxytoluene-induced lung damage in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1978;43:577–587.
23. Haschek WM, Reiser KM, Klein-Szanto AJP, et al. Potentiation of butylated hydroxytoluene-induced acute lung damage by oxygen: cell kinetics and collagen metabolism. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127:28–34.
24. Hakkinen PJ, Schmoyer RL, Witschi HP. Potentiation of butylated-hydroxytoluene-induced acute lung damage by oxygen. Effects of prednisolone and indomethacin. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128:648–651.
25. Kehrer JP, Klein-Szanto AJP, Sorensen EMB, Pearlman R, Rosner MH. Enhanced acute lung damage following corticosteroid treatment. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130:256–261.
26. Miller ACK, Dwyer LD, Auerbach CE, Miley FB, Dinsdale D, Malkinson AM. Strain-related differences in the pneumotoxic effects of chronically administered butylated hydroxytoluene on protein kinase C and calpain. *Toxicology*. 1994;90:141–159.
27. Malkinson AM. Review: putative mutagens and carcinogens in foods. III. Butylated hydroxytoluene (BHT). *Environ Mutagen*. 1983;5:353–362.
28. Taniguchi S, Kono T, Mizuno N, et al. Effects of butylated hydroxyanisole on ornithine decarboxylase activity and its gene expression induced by phorbol ester tumor promoter. *J Invest Dermatol*. 1991;96:289–291.

29. Lindenschmidt RC, Tryka AF, Goad ME, Witschi HP. The effects of dietary butylated hydroxytoluene on liver and colon cancer development in mice. *Toxicology*. 1986;38:151–160.
30. Reddy BS, Furuya K, Hanson D, Dibello J, Berke B. Effect of dietary butylated hydroxyanisole on methylazoxymethanol acetate-induced toxicity in mice. *Food Chem Toxicol*. 1982;20:853–859.
31. Moon HJ, Park WH. Butylated hydroxyanisole inhibits the growth of HeLa cervical cancer cells via caspase-dependent apoptosis and GSH depletion. *Mol Cell Biochem*. 2011;349:179–186.
32. Engin AB, Bukan N, Kurukahvecioglu O, Memis L, Engin A. Effect of butylated hydroxytoluene (E321) pretreatment versus L-arginine on liver injury after sub-lethal dose of endotoxin administration. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2011;32:457–464.
33. Xiu RJ, Freyschuss A, Ying X, et al. The antioxidant butylated hydroxytoluene prevents early cholesterol-induced microcirculatory changes in rabbits. *J Clin Invest*. 1994;93:2732–2737.
34. Freyschuss A, Al-Schurbaji A, Björkhem I, et al. On the anti-atherogenic effect of the antioxidant BHT in cholesterol-fed rabbits: inverse relation between serum triglycerides and atheromatous lesions. *Biochim Biophys Acta*. 2001;1534:129–138.
35. Klein A, Bruser B. The effect of butylated hydroxytoluene, with and without cortisol, on stimulated lymphocytes. *Life Sci*. 1992;50:883–889.
36. Yamaki K, Taneda S, Yanagisawa R, Inoue K, Takano H, Yoshino S. Enhancement of allergic responses in vivo and in vitro by butylated hydroxytoluene. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007;223:164–172.
37. Fisherman EW, Cohen G. Chemical intolerance to butylated-hydroxyanisole (BHA) and butylated-hydroxytoluene (BHT) and vascular response as an indicator and monitor of drug intolerance. *Ann Allergy*. 1973;31:126–133.
38. Fisherman EW, Cohen GN. Aspirin and other cross-reacting small chemicals in known aspirin intolerant patients. *Ann Allergy*. 1973;31:476–484.
39. Cloninger P, Novey HS. The acute effects of butylated hydroxyanisole ingestion in asthma and rhinitis of unknown etiology. *Ann Allergy*. 1974;32:131–133.
40. Goodman DL, McDonnell JT, Nelson HS, Vaughan TR, Weber RW. Chronic urticaria exacerbated by the antioxidant food preservatives, butylated hydroxyanisole (BHA) and butylated hydroxytoluene (BHT). *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86:570–575.
41. Weber RW, Hoffman M, Raine Jr DA, Nelson HS. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J Allergy Clin Immunol*. 1979;64:32–37.
42. Thune P, Granholt A. Provocation tests with antiphlogistica and food additives in recurrent urticaria. *Dermatologica*. 1975;151:360–367.

43. Fisherman EW, Cohen GN. Chronic and recurrent urticaria: new concepts of drug-group sensitivity. *Ann Allergy*. 1977;39:404–414.
44. Juhlin L. Clinical studies on the diagnosis and treatment of urticaria. *Ann Allergy*. 1977;39:356–361.
45. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol*. 1981;104:369–381.
46. Hannuksela M, Lahti A. Peroral challenge tests with food additives in urticaria and atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 1986;25:178–180.
47. Moore-Robinson M, Warin RP. Effect of salicylates in urticaria. *Br Med J*. 1967;4:262–264.
48. Osmundsen PE. Contact urticaria from nickel and plastic additives (butylhydroxytoluene, oleylamide). *Contact Dermat*. 1980;6:452–454.
49. Manning ME, Stevenson DD, Mathison DA. Reactions to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin N Am*. 1992;12:611–631.
50. Stevenson DD, Simon RA, Lumry WR, Mathison DA. Adverse reactions to tartrazine. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78:182–191.
51. Tosti A, Bardazzi F, Valeri F, Russo R. Contact dermatitis from butylated hydroxyanisole. *Contact Dermat*. 1987;17:257–258.
52. Rich P, Belozer ML, Norris P, Storrs FJ. Allergic contact dermatitis to two antioxidants in latex gloves: 4, 4'-thiobis (6-tert-butyl-meta-cresol) (Lowinox 44S36) and butylhydroxyanisole. Allergen alternatives for glove-allergic patients. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24:37–43.
53. Acciai MC, Brusi C, Francalanci S, Giorgini S, Sertoli A. Allergic contact dermatitis in caterers. *Contact Dermat*. 1993;28:48.
54. Lewis FM, Harrington CI, Gawkrodger DJ. Contact sensitivity in pruritus vulvae: a common and manageable problem. *Contact Dermat*. 1994;31:264–265.
55. Roed-Petersen J, Hjorth N. Contact dermatitis from antioxidants: hidden sensitizers in topical medications and foods. *Br J Dermatol*. 1976;94:233–241.
56. Veien NK, Krogdahl A. Cutaneous vasculitis induced by food additives. *Acta Dermatol Venereol*. 1991;71:73–74.
57. Moneret-Vautrin DA, Faure G, Bene MC. Chewing-gum preservative induced toxidermic vasculitis. *Allergy*. 1986;41:546–548.
58. Murdoch RD, Lessof MH, Pollock I, Young E. Effects of food additives on leukocyte histamine release in normal and urticaria subjects. *J Royal Coll Phys Lond*. 1987;21:251–256.

33

Reacciones adversas a benzoatos y parabenos

Raymond M. Pongonis

John M. Fahrenholz *Division of Allergy, Pulmonary, and Critical Care Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA*

Conceptos clave

- Los benzoatos y parabenos se usan ampliamente como conservantes químicos en alimentos y bebidas en buena parte del mundo desarrollado, y básicamente carecen de toxicidad en las concentraciones aprobadas.
- Aunque se han investigado a menudo en asociación con la urticaria crónica, los estudios bien diseñados sitúan la incidencia de urticaria/angioedema provocados por benzoatos y parabenos en el 2-3% de todos los casos.
- Estudios bien diseñados no han demostrado un nexo concluyente entre asma persistente y benzoatos o parabenos.
- Algunos estudios han implicado a los aditivos alimentarios, benzoatos incluidos, como causantes de dermatitis atópica en una minoría de pacientes. Un posible mecanismo sería el aumento de producción de leucotrienos.
- Hay algunas descripciones infrecuentes de reacciones de tipo anafiláctico con la ingesta de benzoatos. Hasta donde

alcanza nuestro conocimiento, no se han descrito anafilaxias causadas por ingesta de parabenos.

- Existen descripciones de otras reacciones adversas a benzoatos y parabenos, desde vasculitis cutánea hasta rinitis e hiperactividad en niños. Se necesitan estudios adicionales para confirmar estas asociaciones.

El ácido benzoico y el benzoato sódico (benzoatos) se usan extensamente como conservantes antimicóticos y antibacterianos en alimentos y bebidas. Los ésteres metilo, *n*-propilo, *n*-butilo y *n*-heptilo del ácido *para*-hidroxibenzoico (denominados colectivamente parabenos) se utilizan como conservantes en un número limitado de alimentos y bebidas. Los parabenos, sin embargo, son conservantes muy usados en productos farmacéuticos y cosméticos. El ácido benzoico, el benzoato sódico, el metilparabeno, el propilparabeno y el heptilparabeno están aprobados como aditivos alimentarios directos por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense, y han recibido el estado de generalmente reconocidos como seguros (GRAS) [1].

Benzoatos y parabenos como aditivos de alimentos y bebidas

Los benzoatos se usan desde principios del siglo xx como conservantes en alimentos y bebidas. El consumo anual en todo el mundo ha sido estimado en más de 4,5 millones de kilogramos, lo que significa que los benzoatos son uno de los aditivos más usados. Tienen una amplia actividad antimicrobiana, su toxicidad es mínima o ninguna en las concentraciones empleadas para las aplicaciones alimentarias, y su producción es relativamente barata.

La figura 33.1 muestra las estructuras químicas del ácido benzoico y el benzoato sódico. El ácido benzoico es un sólido cristalino blanco con pH ácido e hidrosolubilidad limitada [2]. El benzoato sódico es un polvo cristalino blanco con pH alcalino que se disuelve fácilmente en agua [3]. Al disolverse en soluciones ácidas, se convierte parcialmente en el ácido libre. Los benzoatos parecen alcanzar su eficacia máxima como antimicrobianos con pH ácidos.

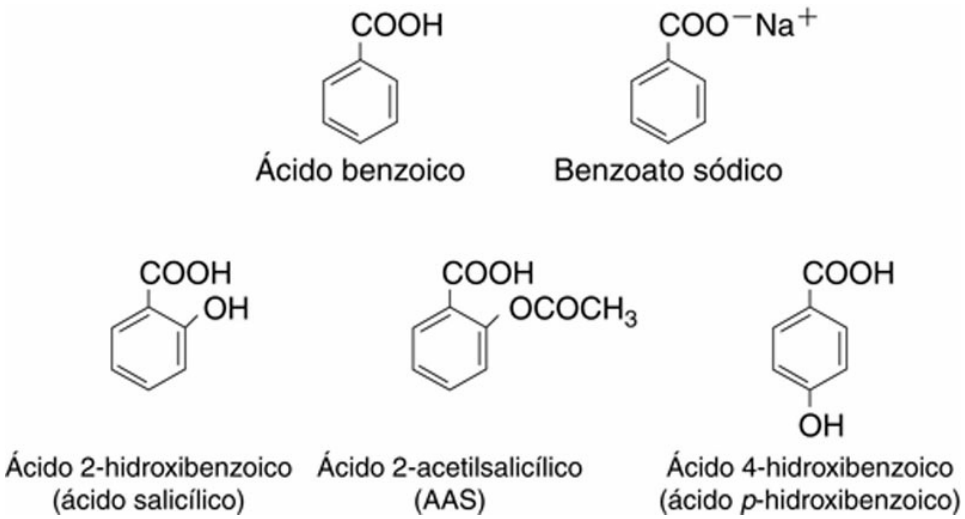


FIGURA 33.1 Benzoatos y compuestos estrechamente relacionados.

Los benzoatos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza en forma de ácido libre o como sales simples, ésteres y amidas. Están presentes en pasas, canela, clavo, té, anís y muchas bayas. Frambuesas y arándanos contienen hasta un 0,05% de su peso [2,4]. Como conservantes, los benzoatos están en bebidas alcohólicas, zumos de fruta, refrescos, productos de panadería, quesos, gomas, condimentos, lácteos congelados, salsas y sustitutivos del azúcar, entre otros muchos productos. Los benzoatos ingeridos se absorben rápidamente en el intestino y llegan al hígado. El benzoato se convierte en un tioéster con coenzima A para formar benzoílo-CoA. A continuación, la benzoílo-CoA reacciona con la glicina y forma ácido

hipúrico, excretado por la orina.

El uso de parabenos como antimicrobianos en productos farmacéuticos, cosméticos y alimentos comenzó en los años veinte en Europa y se extendió a EE. UU. en la siguiente década. Aunque se usan principalmente como conservantes en productos farmacéuticos y cosméticos, los parabenos también están aprobados para uso alimentario por la FDA, la Unión Europea, el Joint Expert Committee on Food Additives de la FAO/OMS y las agencias reguladoras de otros países. Las formas más usadas como aditivos alimentarios son metilparabeno y propilparabeno. Los parabenos están presentes en extractos de café, zumos de fruta, encurtidos, salsas, refrescos, verduras y hortalizas procesadas, productos de panadería, grasas y aceites, aliños, sustitutivos del azúcar y lácteos congelados. Las concentraciones oscilan entre 450 y 2.000 ppm. El límite superior de los parabenos como conservantes químicos alimentarios es el 0,1%. No están descritos en la naturaleza. Su administración oral provoca normalmente una absorción rápida y la posterior hidrolización a ácido *p*-hidroxibenzoico. A continuación se forman conjugados con glicina, ácido glucurónico y sulfúrico, y todos ellos se eliminan en la orina [5]. Los estudios de toxicidad han demostrado efectos adversos mínimos o ausentes tanto de forma aguda como crónica con dosis que superan con mucho la ingesta diaria aceptable actual de 55 mg/kg/día [6].

La figura 33.2 presenta las estructuras químicas de los parabenos. Son sólidos blancos cristalinos o en polvo que carecen de olor y sabor. Su actividad bactericida está presente con un gran intervalo de pH, a diferencia de los benzoatos [7]. El metilparabeno posee propiedades antimicrobianas frente a bacterias tolerantes del frío y se usa a menudo como conservante en alimentos procesados fríos [8].

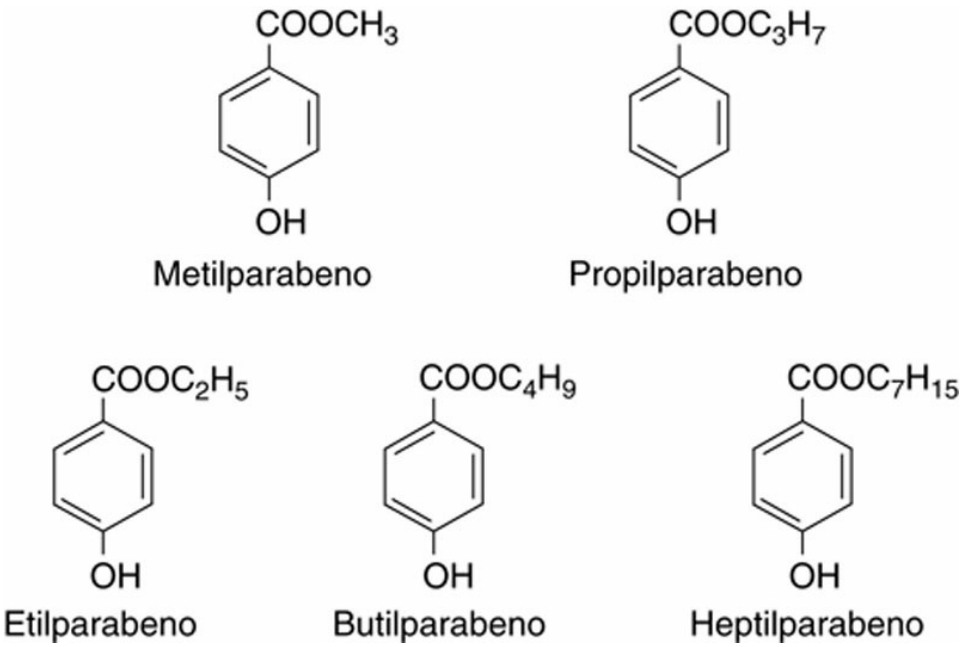


FIGURA 33.2 Familia de aditivos alimentarios parabenos.

Benzoatos, parabenos y asociaciones con urticaria crónica-angioedema

La prevalencia de reacciones a aditivos alimentarios en la urticaria crónica ha sido muy estudiada. Desafortunadamente, debido a problemas de diseño en los estudios de provocaciones alimentarias orales de esta población de pacientes, diseños variables y ausencia de controles adecuados en muchos estudios, la prevalencia de esas reacciones no ha sido determinada definitivamente. Las consideraciones sobre el diseño en los estudios de provocación con aditivos alimentarios poseen una importancia crítica. La selección de pacientes puede incluir, por ejemplo, todos los pacientes con antecedentes de urticaria idiopática crónica, solo aquellos cuya anamnesis apunta a reacciones a aditivos alimentarios, o únicamente los pacientes que parecían mejorar con dietas libres de aditivos. Según los criterios de selección, se han comunicado porcentajes diferentes de reacciones positivas. Estas variables no están reseñadas explícitamente en muchos trabajos y añaden confusión a la tarea ya complicada de comparar estudios.

La actividad relativa o inactividad de la urticaria en el momento de la provocación parece ser un factor clave. En un estudio de Lumry et al. [9], solo 1 de 15 pacientes cuya urticaria estaba en remisión sufrió una reacción al ácido acetilsalicílico (AAS). Sin embargo, 7 de los 10 pacientes con urticaria activa en el momento de la provocación reaccionaron al AAS. Estas provocaciones se realizaron con criterios de reacción semicuantitativos. Las reacciones se calificaron comparándolas con un período de observación basal en cada paciente.

En la mayoría de los estudios publicados, nunca se estableció un período de observación basal para compararlo con los datos de la reacción. Además, la mayoría de los estudios de provocación contienen criterios laxos para identificar respuestas urticariales. Otros factores de confusión potenciales son la suspensión de fármacos (especialmente antihistamínicos), la pauta, y el número de provocaciones con placebo y dosis de aditivos. Por último, debemos insistir una y otra vez en la importancia de las provocaciones doble ciegas. Otras secciones de este texto ofrecen una descripción más detallada de las consideraciones referentes al diseño de los protocolos de provocaciones alimentarias orales en la urticaria crónica-angioedema.

Uno de los primeros estudios de provocación abierta con aditivos en pacientes con urticaria crónica fue el realizado por Doeglas [10]. Observó que «4 o 5» de 23 pacientes reaccionaban al benzoato sódico. No se llevaron a cabo provocaciones controladas con placebo. Estaban incluidos pacientes con urticarias físicas. Thune y Granholt [11] describieron que 2 de 32 pacientes reaccionaban a los parabenos, mientras que 4 de 41 respondían a los benzoatos tras una provocación alimentaria oral. Globalmente, 62 de 100 pacientes reaccionaron al menos a uno de los 22 aditivos distintos usados en

las provocaciones. Tampoco en este caso se utilizaron controles con placebo, lo que dificulta el respaldo de posibles conclusiones firmes.

Un estudio realizado por Juhlin [12] consistió en provocaciones simple ciegas con múltiples aditivos. La prevalencia de hipersensibilidad a los benzoatos se estableció en el 11% de 172 participantes. Globalmente, se observaron una o más reacciones positivas en el 31% de los pacientes. Este estudio utilizó tan solo una administración de placebo, que siempre era la primera, seguida de provocaciones con múltiples aditivos. Los criterios de reacción eran subjetivos y se calificaron de «inciertos» en el 33% de los pacientes. Los estudios previos del mismo grupo describían una prevalencia del 44-60% para la hipersensibilidad al benzoato en pacientes con urticaria crónica [13,14]. Debido a limitaciones del diseño del estudio, tampoco en este caso es posible respaldar conclusiones firmes.

Supramaniam y Warner [15] describieron que 4 de 27 niños con urticaria reaccionaban al benzoato sódico. En total, 24 de 43 niños reaccionaron a uno o más aditivos. El estudio sí empleó un diseño de provocaciones doble ciegas. Sin embargo, solo se intercalaba un placebo con nueve aditivos distintos y no se estableció un período de observación basal para determinar la actividad relativa de la urticaria crónica. No mencionaron si se suspendían o mantenían los antihistamínicos. Genton et al. [16] describieron asimismo una tasa de reacción significativa a los benzoatos en provocaciones simple ciegas con aditivos en 17 pacientes con urticaria crónica y/o angioedema. De estos pacientes, 5 de los 17 reaccionaron a dosis sucesivas de benzoato sódico (10, 50, 250 y 500 mg). Se desarrolló urticaria en 15 de los 17 pacientes tras al menos uno de los seis aditivos empleados. Si la urticaria o el angioedema eran «detectados por un médico en las 18 h posteriores a la prueba», la provocación se consideraba positiva. Todos los pacientes considerados para el estudio se consideró que habían tenido un «mejoría suficiente» de la enfermedad con una dieta de eliminación de 2 semanas (libre de aditivos). No se describió explícitamente la actividad basal del trastorno.

Ortolani et al. [17] estudiaron 396 pacientes con urticaria crónica y angioedema. Según la anamnesis, en 179 pacientes se planteó un tratamiento con dieta de eliminación y 135 fueron seleccionados para continuar. De estos 135 pacientes, 87 presentaron una reducción igual o superior al 80% en los índices de síntomas de urticaria durante la dieta de eliminación de 2 semanas, comparada con el período de observación basal de 2 semanas. Solo 8 de los 87 pacientes que habían mejorado con la dieta de eliminación presentaron una provocación alimentaria oral doble ciega positiva. De los 79 pacientes que no reaccionaron, 72 se sometieron a provocaciones alimentarias orales, doble ciegas, controladas con placebo (PAODCCP) con aditivos alimentarios. Tres de los 72 presentaron reacciones urticariales con benzoato sódico (60, 410 y 410 mg). Doce de los 72 reaccionaron a uno o más aditivos, incluidos tartracina y metabisulfito sódico. No se administraron parabenos.

Hannuksela y Lahti [18] describieron que 1 de 44 pacientes reaccionó al ácido benzoico en un estudio con PAODCCP. Otro de los 44 reaccionó al

placebo. Este estudio evaluó otros aditivos alimentarios sin observar más reacciones. En un trabajo de diseño similar, Kellett et al. [19] publicaron que el 10% de 44 pacientes con urticaria idiopática crónica reaccionaban a benzoatos y/o tartracina. El 10% también reaccionaron al placebo.

Simon [20] estudió 65 pacientes con urticaria idiopática crónica activa que mantuvieron los antihistamínicos en la dosis mínima eficaz. Veinte de los participantes referían antecedentes de reacciones adversas a aditivos. Se calculó un índice de urticaria cutánea basal en todos los pacientes mediante un método semicuantitativo que empleaba la «regla de los 9». Inicialmente, los participantes se sometieron a una provocación con cápsulas que contenían múltiples aditivos (benzoatos y parabenos incluidos) o placebo de forma simple ciega: dos presentaron reacciones positivas a los aditivos. A continuación, estas dos personas volvieron a someterse a una prueba diseñada como PAODCCP al menos 2 semanas después. Ninguno presentó reacciones positivas. El autor concluyó que el intervalo de confianza al 95% de la prevalencia de sensibilidad a aditivos en pacientes con urticaria idiopática crónica activa está entre el 0 y el 3%. Un estudio diferente de Nettis et al. [21] también encontró que la prevalencia de urticaria/angioedema provocados por benzoato sódico era del 2%. Este trabajo incluía 47 pacientes que habían referido episodios de urticaria aguda con o sin angioedema tras la ingesta de productos que contenían benzoato sódico. Los pacientes se sometieron a pruebas intraepidérmicas con alérgenos inhalados y alimentarios frecuentes, además de análisis de IgE sérica específica de alérgenos alimentarios habituales. Las pruebas de alergia revelaron cinco personas (11%) con al menos una reacción positiva a un análisis de IgE para alimentos. Posteriormente, los pacientes se sometieron a PAODCCP con benzoato sódico. Se administraba un placebo el día 1 seguido de placebo o benzoato sódico 48 h después, en el día 3. Se dejaba pasar 1 día y a continuación se administraba placebo o benzoato sódico el día 5. El benzoato sódico se administraba en dosis crecientes de 25 a 50 mg y, por último, 100 mg, con 2 h entre cada dosis. Los pacientes fueron vigilados estrechamente, pero solo se consideraba respuesta positiva la aparición de urticaria y/o angioedema. Únicamente una persona (2%) presentó una reacción tras la ingesta de benzoato sódico. La paciente tenía antecedentes de atopia, pero los análisis de IgE de extractos alimentarios eran negativos y no reaccionó al placebo. La reacción consistió en lesiones urticariales 40 min después de la ingesta de 50 mg de benzoato sódico. Según los antecedentes de reacciones previas, se sometió a PAODCCP con los alimentos sospechosos, y todas resultaron negativas. La paciente accedió entonces a someterse a una segunda PAODCCP de confirmación 2 semanas después, y nuevamente tuvo una respuesta positiva al benzoato sódico, con urticaria. Este estudio evaluó pacientes con antecedentes de reacciones urticariales agudas, no crónicas, a aditivos alimentarios, y encontró que la prevalencia de urticaria/angioedema por benzoato sódico era muy baja, del 2%.

Varios estudios han empleado una estrategia de dietas de eliminación para

evaluar la contribución de los aditivos alimentarios a la urticaria crónica. Desafortunadamente, no hay estudios enmascarados ni con placebo de este tipo. El estudio de Ros [14] describió que una dieta sin aditivos era «totalmente útil» en el 24% de los pacientes con urticaria crónica. Otro 57% de pacientes «mejoró mucho», un 19% estaba «ligeramente mejor» o «sin cambios». Rudzki et al. [22] observaron respuesta clínica a una dieta sin salicilatos, benzoatos ni colorantes azoicos en 50 de 158 pacientes. Estos estudios no investigaron qué aditivo en concreto estaba posiblemente provocando o agravando la urticaria.

Gibson y Clancy [23] describieron el uso de una dieta de eliminación en 69 pacientes con urticaria idiopática crónica (síntomas presentes durante más de 3 meses; se excluyeron las urticarias físicas). Encontraron que 54 pacientes llegaban a la remisión completa a las 2-4 semanas de comenzar con la dieta. Las pruebas de provocación con múltiples aditivos revelaron que el 34% reaccionaban a los benzoatos. En las provocaciones se usó un comprimido de placebo inicial; no se mencionó si había enmascaramiento. Tras permanecer en remisión total durante 1 año con la dieta de eliminación, 12 pacientes accedieron a someterse a nuevas provocaciones. Tres de los cuatro de este grupo que habían reaccionado inicialmente a los benzoatos seguían presentando provocaciones positivas con este compuesto 1 año después. Ninguno de los tres pacientes que habían reaccionado inicialmente a la tartracina seguía siendo positivo tras 1 año.

Ehlers et al. [24] evaluaron la respuesta a una dieta de eliminación en 16 niños con urticaria crónica (duración de 3 meses como mínimo). De los 16 niños, 9 estaban libres de síntomas a los 10 días de empezar la dieta. Otros tres pacientes más «mejoraron considerablemente». De los pacientes que respondieron a la dieta, se realizaron PAODCCP en seis. No se reseñaron los detalles del protocolo de provocación ni los criterios de reacción positiva. Cinco de los seis pacientes reaccionaron al menos a uno de los aditivos. Cuatro reaccionaron a múltiples aditivos (tres o más). Los parabenos provocaron reacciones en tres de los seis. El ácido benzoico causó una reacción en un paciente. Los autores plantearon que los aditivos parecen ser importantes en la urticaria crónica pediátrica, un trastorno relativamente infrecuente.

Malanin y Kalimo [25] estudiaron la utilidad de las pruebas cutáneas con aditivos en pacientes con urticaria crónica. Se realizaron pruebas cutáneas con 18 aditivos alimentarios en 91 personas. De estas, 24 presentaron al menos una prueba cutánea de aditivo alimentario positiva equivalente a la histamina. Diez de los 24 participantes con pruebas cutáneas positivas se sometieron a provocaciones alimentarias orales con los aditivos sospechosos. Solo uno tuvo una provocación positiva (ácido benzoico). Globalmente, un número significativamente mayor de pacientes con pruebas cutáneas positivas respondió a una dieta de eliminación (16 de 18 con pruebas cutáneas positivas frente a 17 de 42 con pruebas negativas). Los autores propusieron que la hiperreactividad cutánea no mediada por IgE era el

mecanismo de las reacciones positivas en pruebas cutáneas. Hasta el momento, desconocemos la patogenia de las reacciones a aditivos.

En resumen, los estudios de provocación alimentaria oral con aditivos alimentarios en los casos de urticaria-angioedema crónicos presentan muchas dificultades de diseño. Aquellos estudios meticulosamente diseñados que utilizan PAODCCP, como los de Ortalani y Simon, indican que los benzoatos y los parabenos son factores provocadores o agravantes infrecuentes. En algunos pacientes seleccionados podría estar indicado un período de dieta sin aditivos seguido de la reintroducción sistemática de alimentos con aditivos si se observa una mejoría clínica significativa. Entonces sería posible usar PAODCCP con aditivos para diagnosticar la sensibilidad al aditivo concreto de ser clínicamente apropiado.

Benzoatos, parabenos y asociaciones con asma

La prevalencia de reacciones asmáticas a aditivos alimentarios en la población general o grupos seleccionados, por ejemplo, asmáticos atópicos, nunca ha sido definida con exactitud. No obstante, varios estudios indican que esas reacciones son inusuales. Weber et al. evaluaron la sensibilidad al AAS y aditivos en un grupo de 43 pacientes con asma persistente moderada o grave [26]. En las provocaciones iniciales simple ciegas, dos mostraron una respuesta positiva (descenso del FEV_1 del 25% o más respecto al basal) a los benzoatos y los parabenos. Solo uno de los pacientes (2%) siguió siendo positivo en las pruebas doble ciegas. La prevalencia de sensibilidad a la tartracina en este estudio fue del 16% en las provocaciones abiertas iniciales. Esta cifra cayó al 0% en las siguientes provocaciones doble ciegas. Hay que destacar que los broncodilatadores no se suspendieron en la mayoría de los pacientes, porque en una etapa anterior del estudio, con estos fármacos retirados, se observaron varias reacciones falsas positivas aparentes. Este estudio destaca la importancia de la provocación doble ciega y de observar un FEV_1 basal relativamente estable antes de comenzar las provocaciones en pacientes con asma persistente.

Tarlo y Broder solo encontraron un paciente con hipersensibilidad al benzoato sódico (reducción del FEV_1 mayor del 20% respecto al basal) entre 28 pacientes con asma persistente [27]. El protocolo usó un diseño de PAODCCP y no se suspendieron los medicamentos. Hay que destacar que el asma de este paciente no mejoró con la retirada de los benzoatos de la dieta. Osterhalle et al. realizaron múltiples provocaciones inicialmente abiertas con aditivos en 46 niños con asma persistente [28]. De los 46, 11 presentaron reacciones positivas (reducción del FEV_1 superior al 20% del basal). Las PAODCCP de confirmación solo fueron positivas en tres de ellos.

Genton et al. encontraron un paciente asmático (de 17) que reaccionó al benzoato sódico en un estudio simple ciego, aleatorizado y controlado con placebo [16]. García et al. describieron que no había reacciones al benzoato sódico en 62 pacientes con asma dependiente de corticoides [29]. No resulta sorprendente que otros estudios menos rigurosos hayan publicado tasas mucho más variables de reacciones asmáticas a aditivos alimentarios [30,31].

Del mismo modo que en la urticaria crónica, algunos autores han planteado que la dieta sin aditivos es útil en pacientes con asma persistente seleccionados [32]. Esta estrategia no ha sido evaluada en estudios controlados publicados.

Benzoatos, parabenos y anafilaxia

La bibliografía médica contiene un número relativamente escaso de descripciones de posibles reacciones anafilácticas/anafilactoides. Dado el consumo generalizado de estos conservantes, podríamos concluir que esas reacciones son absolutamente excepcionales. En 1944, Kinsey y Wright describieron una reacción «tipo anafilactoide» en una persona 4 h después de recibir una dosis oral de 6 g de benzoato sódico con el fin de evaluar la función hepática [33]. Al día siguiente desarrolló síntomas idénticos de «shock» 4 h después de otra dosis de 6 g de benzoato sódico. Michels et al. publicaron el caso de una mujer joven que presentó «rubor facial, angioedema e hipotensión grave (presión arterial sistólica menor de 50 mmHg)» 30 min después de consumir un plato que contenía benzoato sódico como conservante alimentario [34]. Una semana antes había sufrido «prurito generalizado» tras comer queso, que también contenía benzoatos. Una provocación controlada con placebo con 20 mg de benzoato sódico oral produjo urticaria limitada a los brazos y prurito generalizado. Una segunda provocación, aparentemente varios días después de haber recibido tratamiento por sinusitis, solo generó «prurito localizado leve» tras la ingesta de 160 mg de benzoato sódico. Ninguno de estos casos aporta indicios concluyentes de shock anafiláctico relacionado con benzoatos ingeridos.

Los parabenos ingeridos por vía oral no han sido descritos (hasta donde sabemos) como causa de shock anafiláctico. Nagel et al. describieron un caso de broncoespasmo y prurito generalizado asociado con la administración intravenosa de corticoides que contenían parabenos en un niño asmático [35]. Los corticoides intravenosos sin conservantes parabenos no provocaban síntomas. Las pruebas cutáneas con parabenos individuales, así como las pruebas de transferencia pasiva, resultaron positivas. La prueba cutánea con los preparados de corticoides con y sin parabenos aportó más datos de reacción de hipersensibilidad provocada por los conservantes parabenos. Carr [36] publicó dos casos de hipotensión y exantema macular difuso asociados potencialmente a los parabenos conservantes de un preparado de lidocaína tópica usado para anestesia intrauretral previa a una cistoscopia. Uno de los pacientes toleró un preparado de lidocaína tópica sin conservantes 2 meses después de la reacción inicial. No se mencionó si el segundo paciente pudo tolerar una formulación sin conservantes.

Benzoatos, parabenos y dermatitis

El desarrollo de dermatitis de contacto asociada con parabenos tópicos usados en cosméticos y otros productos cutáneos ha sido extensamente descrito en la bibliografía desde 1940 [5]. Un estudio mal controlado de Veien et al. [37] evaluó la posibilidad de que la ingesta oral de parabeno fuera un factor agravante en pacientes con «dermatitis» crónica y sensibilidad al parabeno en contacto diagnosticada por pruebas de parche. De los 14 pacientes, 2 refirieron brotes de su «dermatitis habitual» en las 24 h siguientes a la ingesta de parabenos; las provocaciones con placebos fueron negativas. A continuación, se les siguió mientras cumplían una dieta de eliminación durante 1-2 meses. Ni médicos ni pacientes observaron mejorías significativas. Se ha comunicado una urticaria perioral de contacto en asociación con el benzoato sódico de un dentífrico [38]. Globalmente, las reacciones de contacto descritas con benzoatos son infrecuentes en comparación con los parabenos.

La posible implicación de los benzoatos o los parabenos ingeridos en la dermatitis atópica ha recibido poca atención en la bibliografía médica. Van Bever et al. [39] investigaron alimentos y aditivos alimentarios en 25 niños con dermatitis atópica grave. Todos los niños fueron ingresados y recibieron una dieta elemental mediante sonda nasogástrica. El tratamiento tópico se mantuvo en el hospital. Se describió que todos los niños estaban «casi libres de eccema activo» tras 1-2 semanas de dieta elemental y tratamiento tópico. Se realizaron PAODCCP con ciertos alimentos y aditivos alimentarios después de 1 semana de la mejoría clínica observada. En seis niños, la provocación fue con benzoato sódico, y tres «reaccionaron». Las reacciones consistieron en «prurito y enrojecimiento de la piel», que se resolvieron aparentemente en el período de 4 h posterior a la provocación, ya que no se observaron «reacciones tardías». No describieron agravamientos de la dermatitis atópica subyacente relacionados con las provocaciones. Tampoco se encontraron hallazgos cutáneos que duraran más de 4 h tras las provocaciones con alimentos o aditivos. No obstante, los autores reseñaron que 24 de los 25 niños «reaccionaron» a uno o más alimentos, y todos los niños cuyas provocaciones incluían aditivos «reaccionaron» al menos a uno. Está claro que los criterios de reacción estaban entre los problemas principales del estudio. También ha sido criticado porque no hubo reacciones al placebo tras 132 provocaciones con placebo. Hannuksela y Lahti habían observado tasas de reacción equivalentes entre placebo y sustancias activas en pacientes con urticaria crónica y dermatitis atópica en un estudio previo [18].

Worm et al. han realizado dos estudios minuciosamente realizados que aportan indicios de un nexo entre aditivos alimentarios y dermatitis atópica. En el estudio inicial [40], 50 pacientes con dermatitis atópica fueron controlados mientras seguían su dieta habitual durante 4 semanas. Se

obtuvieron los índices basales de estado de la piel para dermatitis atópica usando una variación del método Costa. En la fase 2, 41 de los pacientes siguieron una dieta de eliminación durante 6 semanas. Al final de la fase de intervención dietética, 26 de los 41 pacientes mostraron una mejoría en el índice de estado de la piel superior al 35%. Se realizaron pruebas de provocación alimentaria oral abierta con una dieta rica en aditivos administrada en 2 días en 24 de los 26 respondedores (2 rehusaron). La provocación abierta con dieta generó reacciones positivas (empeoramiento del índice Costa mayor de 10 puntos en 48 h) en 19 de los 24 pacientes. Los autores no describieron reacciones inmediatas, sino exclusivamente reacciones de fase tardía que aparecían por lo general entre 24 y 48 h. Como grupo control, 10 pacientes que no habían respondido a la intervención dietética se sometieron también a la provocación abierta. Ninguno de los pacientes control reaccionó. En 15 de los 19 pacientes que reaccionaron a la provocación abierta, se realizaron PAODCCP con aditivos alimentarios. Los aditivos, administrados conjuntamente en una sola cápsula, incluían benzoato sódico, *p*-hidroxibenzoato, colorantes azoicos, BHA/BHT y otros. De los 15 pacientes, 6 reaccionaron a la provocación con aditivos administrados en una dosis única seguida de un período de observación de 48 h. Un paciente reaccionó al placebo. Los aditivos no fueron evaluados individualmente.

En el segundo estudio [41], los autores se propusieron determinar la producción de sulfidoleucotrieno inducida por aditivos alimentarios en leucocitos aislados de la sangre periférica del grupo de pacientes que presentaron PAODCCP con aditivos alimentarios, y comparar esos valores con controles atópicos y no atópicos. Los leucotrienos cisteinilo son potentes mediadores inflamatorios, y los estudios han demostrado cantidades biológicamente activas de leucotrienos en la piel de pacientes con dermatitis atópica [42]. El estudio evaluó tres grupos de pacientes. El grupo A (n = 10) consistía en donantes no atópicos, mientras que los grupos B y C incluían pacientes con dermatitis atópica. Los pacientes del grupo B (n = 9) fueron aquellos cuyos índices de piel Costa mejoraron tras seguir una dieta de eliminación durante 6 semanas, pero no presentaron respuestas positivas a las PAODCCP con aditivos alimentarios. El grupo C (n = 9) estaba formado por pacientes similares a los del B, excepto que sí reaccionaron a las PAODCCP con aditivos. Se obtuvieron leucocitos periféricos de todos los pacientes de los tres grupos y se incubaron con los aditivos alimentarios (mezcla de colorantes, tartracina, nitrito, benzoato, metabisulfito y salicilato) tras estimularlos con IL-3. Los autores encontraron que la producción basal de sulfidoleucotrieno en el grupo A, no atópico, era significativamente menor que en los grupos atópicos B y C. No se encontraron diferencias basales significativas en los grupos con atopia respecto a esta cifra. Ninguno de los controles no atópicos del grupo A mostró un aumento de la producción de sulfidoleucotrieno en presencia de los aditivos alimentarios empleados. Sin embargo, en pacientes con dermatitis atópica y provocaciones alimentarias

orales negativas (grupo B), se observó una inducción ligera de la producción de sulfidoleucotrieno en un paciente con tartracina y en dos pacientes con nitritos. Los pacientes del grupo C (dermatitis atópica con provocación alimentaria oral positiva) mostraron en siete de los nueve casos aumento de la producción de sulfidoleucotrieno en presencia de distintos aditivos alimentarios; los aditivos implicados con más frecuencia fueron nitrito (5/9 pacientes), benzoato (4/9) y tartracina (3/9).

El estudio más reciente que evalúa una relación causal entre aditivos alimentarios y reacciones dermatológicas adversas, como eccema, urticaria y angioedema, y la utilidad de las pruebas diagnósticas en estos casos fue realizado en Corea por Park et al. [43]. Los investigadores reunieron 54 personas al azar con antecedentes de enfermedad atópica para someterse a pruebas intraepidérmicas, de parche y a PAODCCP a siete aditivos alimentarios diferentes, incluido el benzoato sódico. De los 54 pacientes, 5 dieron positivo en las pruebas intraepidérmicas o de parche a uno de los siete aditivos. Sin embargo, estos resultados no eran predictivos de positividad en la provocación alimentaria oral con una mezcla de los siete aditivos. Curiosamente, un paciente con resultado positivo en la prueba intraepidérmica con una concentración no irritante de benzoato sódico desarrolló urticaria tras la ingesta enmascarada de la mezcla de siete conservantes que incluía benzoato sódico, y no reaccionó al placebo. Este fue el único paciente de este tipo y el único aditivo con estas características de los 54 pacientes y siete aditivos que mostraron esta correlación directa. Otro paciente dio positivo en las pruebas intraepidérmicas con múltiples aditivos, incluido el benzoato, pero reaccionó al placebo y a la mezcla de aditivos. Globalmente, los autores concluyeron que la mezcla de los siete aditivos alimentarios frecuentes no causaba reacciones adversas ni empeoraba los síntomas de dermatitis atópica en pacientes con enfermedad alérgica.

Otras reacciones

En la bibliografía están descritos casos aislados que apuntan a que síntomas variados, desde depresión a rinitis, podrían estar relacionados con la ingesta de benzoatos en ciertas personas [44]. Un estudio de Pacor et al. [45] incluyó 226 pacientes con rinitis persistente categorizada de moderada o grave (síntomas presentes más de 4 días por semana durante más de 4 semanas). Los pacientes con asma, resultados positivos en las pruebas intraepidérmicas, consumo de tabaco, uso reciente de corticoides y otros trastornos médicos fueron excluidos. Todos los pacientes siguieron una dieta sin aditivos durante 30 días y registraron diariamente los índices de síntomas de rinitis. Al final de este período, se reintrodujo una dieta rica en aditivos alimentarios durante 15 días, también con registro diario de los índices de síntomas de rinitis. Por último, se sometió a los pacientes a PAODCCP de aditivos alimentarios con tres dosis distintas de cada aditivo, incluidos tartracina, eritrosina, benzoato monosódico, *p*-hidroxibenzoato, metabisulfito sódico y GMS. La evaluación de la provocación con aditivos se realizó de forma subjetiva según lo referido por el paciente respecto a los síntomas de rinitis y objetivamente mediante la tasa de flujo inspiratorio máximo nasal, en la que un declive del 20% en la tasa de flujo se consideraba positivo. Veinte pacientes (8,8%) refirieron una mejora estadísticamente significativa en los índices de síntomas de rinitis diarios mientras mantuvieron la dieta de eliminación de aditivos, y seis de ellos (2,6%) no reseñaban ningún síntoma. Estos mismos 20 pacientes presentaron una PAODCCP positiva con benzoato sódico, puesta de manifiesto por reducción en la tasa de flujo inspiratorio máximo nasal al menos del 20%. En este estudio, el benzoato monosódico fue el único aditivo alimentario evaluado que resultó positivo en una provocación alimentaria oral. Todos estos 20 pacientes documentaron la vuelta de los síntomas de su rinitis durante la dieta rica en aditivos alimentarios.

Se ha descrito ocasionalmente vasculitis cutánea en asociación con la ingesta de benzoato sódico [44,46,47]. En dos de estos casos, los pacientes también presentaban microhematuria. Las pruebas de provocación estaban asociadas con lesiones vasculíticas cutáneas y los pacientes mejoraron con intervenciones dietéticas. Un estudio de Lunardi et al. evaluó los efectos de una dieta de eliminación en cinco pacientes con vasculitis cutánea leucocitoclástica demostrada por biopsia [47]. No se encontraron datos compatibles de trastornos autoinmunitarios asociados, infecciones ni neoplasias. Todos los pacientes mejoraron con la dieta de eliminación; cuatro presentaron una resolución completa de las lesiones cutáneas. Todos los pacientes «reaccionaron» a un alimento o aditivo alimentario como mínimo. Se les pidió que registraran los índices de la piel en un diario. Uno de los pacientes reaccionó a los benzoatos. Los autores reseñaron que, con la eliminación de los alimentos y/o aditivos alimentarios responsables, no se observaron recaídas en los 2 años de seguimiento.

El síndrome de Melkersson-Rosenthal es un trastorno infrecuente caracterizado por edema orofacial recidivante o persistente que afecta típicamente a los labios, parálisis facial variable y lengua fisurada [48]. Su etiología es desconocida, pero se ha descrito que es más frecuente en personas atópicas. Unos pocos artículos indican que los aditivos alimentarios, benzoatos incluidos, podrían estar implicados [48-52]. Sin embargo, otra investigación con PAODCCP en seis pacientes no encontró indicios de sensibilidad a alimentos ni aditivos alimentarios [53].

Ha habido cierto interés por relacionar la prevalencia de hiperactividad en los niños con intolerancia a aditivos alimentarios. Las publicaciones iniciales ligaron la hiperactividad a colorantes y saborizantes alimentarios artificiales [54]. Un estudio de gran tamaño de niños de 3 años en la isla de Wight, Reino Unido, intentó abordar el posible nexo entre hiperactividad infantil y aditivos alimentarios en un estudio poblacional [55]. Estaba diseñado para poner a prueba la hipótesis de que los aditivos alimentarios ejercen un efecto farmacológico sobre la conducta que es independiente de otras características del niño, específicamente hiperactividad basal y atopia. Bateman et al. pretendían incluir a todos los niños residentes en la isla de Wight con fechas de nacimiento de un intervalo determinado registrados en la consulta de un médico general. La fase 1 del estudio consistió en la detección sistemática con un cuestionario del comportamiento y se siguió de pruebas intraepidérmicas para atopia (fase 2). Un total de 397 niños fueron elegidos para la etapa de provocaciones del estudio, fase 3. De acuerdo con los resultados del cuestionario de comportamiento y las pruebas intraepidérmicas, se dividió a los niños en cuatro grupos: hiperactivos/atópicos, no hiperactivos/atópicos, hiperactivos/no atópicos y no hiperactivos/no atópicos. Tras la valoración, todos los grupos siguieron una dieta de eliminación de colorantes artificiales y benzoatos conservantes durante 1 semana. En las 3 semanas posteriores, los niños participaron en un estudio cruzado doble ciego en el que recibieron períodos de provocación alimentaria oral con una bebida que contenía colorantes artificiales y benzoato sódico o una mezcla placebo. A continuación se evaluó la conducta por un investigador desconocedor del estado dietético de los niños y según las valoraciones de los progenitores. El estudio encontró diferencias significativas en la conducta hiperactiva durante la fase de dieta sin aditivos de acuerdo con las descripciones paternas. También hubo aumentos significativamente mayores de la conducta hiperactiva a lo largo del período adicional de aditivos o placebo, asimismo según la valoración de los padres. No se encontraron correlaciones con la presencia o ausencia de hiperactividad basal ni en presencia de atopia. Los autores concluyeron que los colorantes alimentarios artificiales y conservantes benzoatos ejercen un efecto adverso general sobre el comportamiento de los niños de 3 años. Sin embargo, ciertos aspectos del estudio dificultan su interpretación. Había un número importante de errores dietéticos referidos, de modo que los niños consumieron productos con conservantes y/o colorantes artificiales. Además, investigadores psicólogos

con pruebas validadas no fueron capaces de asociar la hiperactividad de los participantes con el consumo de la bebida con aditivos o bien placebo. Es necesario llevar a cabo más estudios sobre la relación entre hiperactividad infantil y aditivos alimentarios antes de que podamos establecer conclusiones firmes.

Resumen y conclusiones

Los benzoatos y los parabenos son muy usados como conservantes químicos en alimentos y bebidas en EE. UU. y buena parte de los países desarrollados. Estos compuestos carecen de toxicidad en las concentraciones aprobadas y, si se considera su gran consumo, son bien tolerados. Se han investigado con frecuencia en asociación con urticaria crónica-angioedema. Muchos estudios con criterios de diseño menos rigurosos han implicado a estos compuestos, especialmente los benzoatos, como factores agravantes relativamente frecuentes. Por otra parte, protocolos con diseños más minuciosos indican que estas sustancias químicas son factores provocadores o agravantes infrecuentes en los pacientes con urticaria.

También se han descrito e investigado las reacciones asmáticas en asociación con los aditivos alimentarios, benzoatos y parabenos incluidos. Los estudios bien diseñados no han presentado un nexo concluyente entre asma persistente y benzoatos o parabenos.

La asociación entre dermatitis atópica y aditivos alimentarios ha recibido relativamente poca atención en la bibliografía médica. Ningún estudio bien diseñado ha implicado a los benzoatos o los parabenos individualmente como factores patogénicos. Los estudios de Worm et al. sobre múltiples aditivos alimentarios, benzoatos incluidos, aportan indicios de que al menos parte de esas sustancias podrían ser factores desencadenantes en una minoría de pacientes, y un posible mecanismo sería el aumento de la producción de leucotrienos.

Rara vez se han descrito reacciones de tipo anafiláctico con benzoatos ingeridos, pero no hay indicios concluyentes de shock anafiláctico. No hay publicaciones de anafilaxia causada por parabenos orales. No obstante, estos compuestos se han visto implicados en reacciones sistémicas relacionadas con su uso en productos farmacéuticos, especialmente preparados de anestésicos locales. Existen algunas descripciones que apuntan a que los benzoatos serían ocasionalmente compuestos provocadores en vasculitis cutáneas.

Las descripciones de hiperactividad en niños inducida por aditivos alimentarios han estado presentes en la bibliografía desde hace unas décadas, pero se necesitan más estudios para confirmar esta asociación.

Bibliografía

1. U.S., Food and Drug Administration [FDA] *Everything Added to Food in the U.S*. Boca Raton, FL: C.K. Smoley; 1993: p. 149.
2. Williams AE. Benzoic acid. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. New York: Wiley-Interscience; 1978: pp. 778-792.
3. Lueck E. *Antimicrobial Food Additives*. New York: Springer-Verlag; 1980.
4. Juhlin L, Intolerance to food additives. Marzulli FM, Maibach HI, eds. *Advances in Modern Toxicology, Dermatotoxicology and Pharmacology*, vol. 4. New York: John Wiley & Sons Inc; 1977:455–463.
5. Elder RL. Final report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben and butylparaben. *J Am Coll Toxicol*. 1984;3:147–209.
6. Soni MG, Burdock GA, Taylor SL, Greenberg NA. Safety assessment of propyl paraben: a review of the published literature. *Food Chem Toxicol*. 2001;39:513–532.
7. Aalto TR, Foirman MC, Rigler NE. p-Hydroxybenzoic acid esters as preservatives. I. Uses, antibacterial and antifungal studies, properties and determination. *J Am Pharm Assoc*. 1953;42:449–457.
8. Moir CJ, Eyles MJ. Inhibition injury, and inactivation of four psychotrophic foodborne bacteria by the preservatives methyl p-hydroxybenzoate and potassium sorbate. *J Food Prot*. 1992;55:360–366.
9. Lumry WR, Mathison DA, Stevenson DD, Curd JC. Aspirin in chronic urticaria and/or angioedema: studies of sensitivity and desensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;69(Suppl.):135.
10. Doeglas HMG. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias. *BrJ Dermatol*. 1975;93:135–144.
11. Thune P, Granholt A. Provocation tests with antiphlogistic and food additives in recurrent urticaria. *Dermatologica*. 1975;151:360–367.
12. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol*. 1981;104:369–381.
13. Michaelsson G, Juhlin L. Urticaria induced by preservatives and dye additives in food and drugs. *Br J Dermatol*. 1973;88:525–532.
14. Ros AM, Juhlin L, Michaelsson G. A follow-up study of patients with recurrent urticaria and hypersensitivity to aspirin, benzoates and azo dyes. *Br J Dermatol*. 1976;95:19–24.
15. Supramaniam G, Warner JO. Artificial food additive intolerance in patients with angio-oedema and urticaria. *Lancet*. 1986;2:907–909.
16. Genton C, Frei PC, Pecond A. Value of oral provocation tests to aspirin and food additives in the routine investigation of asthma and chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;76:40–45.
17. Ortolani C, Pastorello E, Luraghi MT, Della-Torre F, Bellani M,

Zanussi C. Diagnosis of intolerance to food additives. *Ann Allergy*. 1984;53:587–591.
18. Hannuksela M, Lahti A. Peroral challenge tests with food additives in urticaria and atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 1986;25(3):178–180.
19. Kellett JK, August PJ, Beck MH. Double-blind challenge tests with food additives in chronic urticaria. *Br J Dermatol*. 1984;111(Suppl.):32.
20. Simon RA. Additive-induced urticaria: experience with monosodium glutamate. *J Nutr*. 2000;130:1063S–1066S.
21. Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Sodium benzoate-induced repeated episodes of acute urticaria/angio-oedema: randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2004;151(4):898–902.
22. Rudzki E, Czubalski K, Grzywa Z. Detection of urticaria with food additive intolerance by means of diet. *Dermatologica*. 1980;161:57–62.
23. Gibson A, Clancy R. Management of chronic idiopathic urticaria by the identification and exclusion of dietary factors. *Clin Allergy*. 1980;10:699–704.
24. Ehlers I, Niggemann B, Binder C, Zuberbier T. Role of nonallergic hypersensitivity reactions in children with chronic urticaria. *Allergy*. 1998;53:1074–1077.
25. Malanin G, Kalimo K. The results of skin testing with food additives and the effect of an elimination diet in chronic and recurrent urticaria and recurrent angioedema. *Clin Exp Allergy*. 1989;19:539–543.
26. Weber RW, Hoffman M, Raine DA, Nelson HS. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J Allergy Clin Immunol*. 1979;64:32–37.
27. Tarlo SM, Broder I. Tartrazine and benzoate challenge and dietary avoidance in chronic asthma. *Clin Allergy*. 1982;12:303–312.
28. Osterhalle O, Taudoroff E, Hashr J. Intolerance to aspirin, food-colouring agents and food preservatives in childhood asthma. *Ogeskr Laeger*. 1979;141:1908–1910.
29. Hernandez García J, Negro Alvarez JM, García Sellés FJ, Pagán Alemán JA. Reacciones adversas a conservatanes alimentarios [Article in Spanish]. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1986;14:55–63.
30. Juhlin L, Michaelsson G, Zetterstrom O. Urticaria and asthma induced by food and drug additives in patients with aspirin sensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1972;50:92–98.
31. Rosenhall L, Zetterstrom O. Asthma provoked by analgesics, cold colorants and food preservatives. *Lakartidningen*. 1973;70:1417–1419.
32. Hodge L, Yan KY, Loblay RL. Assessment of food chemical intolerance in adult asthmatic subjects. *Thorax*. 1996;51:805–809.
33. Kinsey RE, Wright DO. Reaction following ingestion of sodium benzoate in a patient with severe liver damage. *J Lab Clin Med*. 1944;29:188–196.
34. Michels A, Vandermoten G, Duchateau J, et al. Anaphylaxis with

sodium benzoate. *Lancet*. 1991;337:1424–1425.
35. Nagel JE, Fuscaldo JT, Fireman P. Paraben allergy. *J Am Med Assoc*. 1977;237:1594–1595.
36. Carr TW. Severe allergic reaction to an intraurethral lignocaine preparation containing parabens preservatives. *Br J Urol*. 1990;66:98.
37. Veien NK, Hattel T, Laurberg G. Oral challenge with parabens in paraben-sensitive patients. *Contact Dermat*. 1996;34:433.
38. Munoz FJ. Perioral contact urticaria from sodium benzoate in a toothpaste. *Contact Dermat*. 1996;35:51.
39. Van Bever HP, Docx M, Stevens WJ. Food and food additives in severe atopic dermatitis. *Allergy*. 1989;44:588–594.
40. Worm M, Ehlers I, Sterry W, Zuberbier T. Clinical relevance of food additives in adult patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:407–414.
41. Worm M, Vieth W, Ehlers I, Sterry W, Zuberbier T. Increased leukotriene production by food additives in patients with atopic dermatitis and proven food intolerance. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(2):265–273.
42. Fauler J, Neumann CH, Tsikas D, et al. Enhanced synthesis of cysteinyl leukotrienes in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1993;128:627–630.
43. Park HW, Park CH, Park SH, et al. Dermatologic adverse reactions to 7 common food additives in patients with allergic diseases: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(4):1059–1061.
44. Wuthrich B. Adverse reactions to food additives. *Ann Allergy*. 1993;71:379–384.
45. Pacor ML, Di Lorenzo G, Martinelli N, Manseuto P, Rini GB, Corrocher R. Monosodium benzoate hypersensitivity in subjects with persistent rhinitis. *Allergy*. 2004;59(2):192–197.
46. Vogt T. Sodium benzoate-induced acute leukocytoclastic vasculitis with unusual clinical appearance. *Arch Dermatol*. 1999;135:726–727.
47. Lunardi C, Bambara LM, Biasi D, Zagni P, Caramaschi P, Pacor ML. Elimination diet in the treatment of selected patients with hypersensitivity vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 1992;10:131–135.
48. Lamey PJ, Lewis MA. Oral medicine in practice: orofacial allergic reactions. *Br Dent J*. 1990;168:59–63.
49. Patton DW, Ferguson MM, Forsyth A, James J. Oro-facial granulomatosis: a possible allergic basis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1985;23:235–242.
50. Sweatman MC, Tasker R, Warner JO, Ferguson MM, Micthcell DN. Oro-facial granulomatosis. Response to elemental diet and provocation by food additives. *Clin Allergy*. 1986;16:331–338.
51. Pachor ML, Ubani G, Cortina P, et al. Is the Melkersson-Rosenthal syndrome related to the exposure to food additives? A case report.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1989;67:393–395.
52. McKenna KE, Walsh MY, Burrows D. The Melkersson-Rosenthal syndrome and food additive hypersensitivity. *Br J Dermatol*. 1994;131:921–922.
53. Morales C, Penarrocha M, Bagan JV, Burches E, Pelaez A. Immunological study of Melkersson-Rosenthal syndrome: lack of response to food additive challenge. *Clin Exp Allergy*. 1995;25:260–264.
54. Feingold BF. Hyperkinesis and learning disabilities linked to artificial food flavors and colors. *Am J Nurs*. 1975;75:797–803.
55. Bateman B, Warner JO, Hutchinson E, et al. The effects of a double blind, placebo controlled, artificial food colourings and benzoate preservative challenge on hyperactivity in a general population sample of preschool children. *Arch Dis Child*. 2004;89(6):506–511.

34

Saborizantes y colorantes alimentarios

Matthew J. Greenhawt

James L. Baldwin *Division of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy Center, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI, USA*

Conceptos clave

- Los saborizantes y colorantes alimentarios derivan con frecuencia de alérgenos potenciales.
- Se cree que la prevalencia global de reacciones atribuibles a saborizantes y colorantes alimentarios es baja.
- Carmina/extracto de cochinilla, annatto y especias son los compuestos implicados con más frecuencia de este grupo.
- Las regulaciones de etiquetado actuales para estos compuestos dificultan la identificación de posibles alérgenos. No obstante, desde 2009, la Food and Drug Administration ha obligado a incluir en el etiquetado la presencia de carmín/extracto de cochinilla en todos los alimentos, cosméticos y fármacos.
- Muchas especias y saborizantes alimentarios son de origen vegetal y tienen epítopos homólogos de Bet v 1, proteínas de depósito de semillas o proteínas de transferencia de lípidos. No obstante, la prevalencia de reacciones mediadas por IgE a especias y saborizantes es baja,

aunque se han descrito reacciones de tipo IV.

- En ocasiones, las especias aparecen genéricamente en el etiquetado como «especias», sin que conste el ingrediente individual real, según se usen como aditivos o ingredientes primarios.

Los saborizantes y colorantes alimentarios son parte esencial de la experiencia de la comida que llevan siglos presentes en la dieta. Aunque su inclusión es con frecuencia secundaria, en última instancia, saborizantes y colorantes resultan clave para disfrutar de nuestros alimentos favoritos. En muchos alimentos procesados, estos compuestos son inseparables de la identidad del alimento a los ojos del consumidor y la producción empresarial del propio alimento.

El uso de fuentes sintéticas y naturales para dar color y sabor es una práctica habitual. La mayoría de estas no suponen un riesgo de episodios adversos. Sin embargo, cada vez existe más bibliografía médica sobre reacciones adversas a saborizantes y colorantes alimentarios de origen natural y sintético.

Este capítulo se ocupa de los saborizantes y colorantes alimentarios no sintéticos que han sido implicados en reacciones alimentarias adversas. Revisaremos los mecanismos conocidos de reacciones, estrategias terapéuticas y la legislación referente al cambio del uso de estas sustancias en los alimentos. Los colorantes sintéticos se describen en otros capítulos de este libro.

Colorantes alimentarios

Historia

Según la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU., los colorantes alimentarios son cualquier tintura, pigmento o sustancia que confiere color cuando se aplica a un alimento. Con este fin se utilizan fuentes sintéticas y biógenas [1]. El color no solo influye en la aceptación de un alimento, sino que también ayuda a su producción de varias maneras. El color es esencial para corregir la pérdida del color auténtico del producto debida a la exposición a la luz, el aire, la temperatura, la humedad o los elementos implicados en el almacenaje. Resulta útil para corregir variaciones naturales del color en los distintos productos, homogeneizarlos en cuanto a su calidad a los ojos del consumidor o potenciar y aumentar un color natural. También es una táctica comercial valiosa para otorgar identidad a sustancias incoloras por sí mismas o hacerlas más atractivas. Además, el color puede ser esencial para proteger vitaminas y sabores que resultan mermados por la luz solar directa [2-4].

Hay una larga relación entre colorantes alimentarios y reacciones adversas atribuidas a esos colorantes. Una de las primeras descripciones registradas es de 1848, cuando 21 personas que cenaron en un restaurante resultaron intoxicadas por arsenito de cobre, sustancia usada para teñir de verde un postre [4]. En 1900, se calculó que había 80 aditivos colorantes sintéticos de uso alimentario, pero no existían regulaciones referentes a la calidad y el uso de esos productos. La Food and Drug Act de 1906 creó los siete primeros colorantes «certificados» para uso alimentario y estableció un programa de certificación voluntario referente a su calidad y pureza. El control inicial de este proceso concernía al United States Department of Agriculture (USDA). Sin embargo, en 1938, la autoridad y responsabilidad de estas acciones se transfirieron a la FDA [1-3,5]. Se crearon otras tres categorías distintas para separar los procesos de producción de alimentos de otros usos de los colorantes: FD&C (alimentos, fármacos y cosméticos), D&C (fármacos y cosméticos) y D&C externos (fármacos y cosméticos externos) [1-3,5].

La legislación siguiente fue escasa hasta la Food Additive Amendment de 1958, que declaró que los aditivos alimentarios con uso seguro antes de esa fecha quedaban exentos de recibir la aprobación de la FDA. Sin embargo, en 1960, las Color Additive Amendments a la FDA Act de 1906 crearon un listado «provisional» de todos los colorantes conocidos de uso alimentario [1-3,5,6]. Esta ley requería que todos los tintes y colorantes certificados previamente usados en alimentos se sometieran a otras pruebas para establecer su seguridad antes de volver a ser certificados. Se dio a los fabricantes un período de tiempo provisional durante el cual podrían seguir manteniendo el colorante en cuestión en el mercado, mientras remitían a la FDA los datos de seguridad requeridos. Otros tipos de aditivos quedaron

fuera de esta ley, que también fijó límites a las cantidades de colorante utilizadas en los alimentos, considerados buenas prácticas de producción [1-3,5].

En concreto, una sección de la enmienda de 1960, conocida como Delaney Clause, establecía una prohibición firme sobre el uso de cualquier cantidad de las sustancias que hubieran demostrado ser carcinógenas en personas o animales de laboratorio [1-3,5,6]. Esta cláusula también se aplicó a los aditivos, aunque estos compuestos quedaban fuera del resto de la enmienda. El efecto sobre el mercado de las Color Additive Amendments de 1960 fue la reducción de la lista de 200 colorantes aprobados provisionalmente a una lista final de los 90 considerados seguros para consumo humano tras cumplir las nuevas regulaciones [1-3,5,6]. Los colorantes que no cumplían los estándares nuevos se retiraron del mercado. Curiosamente, la Delaney Clause incluía una definición imprecisa de la seguridad más allá de establecer la ausencia de carcinogenia, y no contenía estándares absolutos de seguridad aparte de «indicios convincentes que establecen con una certeza razonable que no se producirán daños con el uso previsto del aditivo colorante» [3,6].

La enmienda designó asimismo dos clases distintas de colorantes: certificados y no certificados [1-3,5-7]. Los colorantes sin certificado recibían esta designación si la certificación se consideraba innecesaria en cuanto a la salud pública respecto al examen de las propiedades físicas de los lotes de colorantes, incluidos pureza, humedad, sales residuales, intermediarios sin reaccionar, impurezas del color, otras impurezas especificadas y presencia de metales pesados [5]. Por lo general, esta exención se aplicaba a colorantes concretos de origen natural, usados antes de la enmienda y sin descripciones de toxicidad o reacciones alérgicas remitidas a la FDA o el fabricante [1-3,5-7]. Los colores exentos de la certificación FD&C siguen estando sujetos a los estándares de la Delaney Clause de la Color Additive Amendment [6]. En realidad, prácticamente no se aplican restricciones al uso de colorantes, certificados o no certificados, en la producción de alimentos. Una excepción notable son los colorantes usados en carnes y aves, que requieren una autorización adicional del Food Safety Inspection Service (FSIS) del USDA además de la aprobación de la FDA (tabla 34.1) [5].

Tabla 34.1

Colorantes exentos de certificación de la FDA (con designación europea y de la Congressional Federal Register Section estadounidense).

Colorantes aditivos aprobados para uso humano Parte 73, párrafo A: colorantes aditivos exentos de certificación por lote				
Sección 21 CFR	Color directo	n.° de CEE	Año de aprobación	Usos y restricciones
73.30	Extracto de annatto	E160b	1963	Habitualmente alimentario
73.40	Remolacha deshidratada (polvo de remolacha)	E162	1967	Habitualmente alimentario
73.75	Cantaxantina	E161g	1969	Habitualmente alimentario, NS 30 mg/lb de alimento sólido o semisólido o por 470 ml de alimento líquido; también puede emplearse en pienso de pollos para consumo
73.85	Caramelo	E150a-d	1963	Habitualmente alimentario
73.90	β-Apo-8'-carotenal	E160e	1963	Habitualmente alimentario, NS 15 mg/lb de sólidos, 15 mg/470 ml de líquido
73.95	Caroteno	E160a	1964	Habitualmente alimentario
73.100	Extracto de cochinilla Carmín	E120	1969 1967	Habitualmente alimentario
73.140	Harina de semilla de algodón cocinada, parcialmente desengrasada y tostada	–	1964	Habitualmente alimentario
73.160	Gluconato ferroso	–	1967	Aceitunas maduras
73.165	Lactato ferroso	–	1996	Aceitunas maduras
73.169	Extracto de color de uva	¿E163?	1981	Alimentos sólidos
73.170	Extracto de piel de uva (enocianina)	¿E163?	1966	Bebidas y refrescos con y sin gas; bases de bebidas; bebidas alcohólicas (restricción CFR 27, partes 4 y 5)
73.200	Óxido de hierro sintético	E172	1994	Tripa para salchichas; NS 0,1% (en peso)
73.250	Zumo de fruta	–	1966 1995	Habitualmente alimentario Aditivo colorante seco
73.260	Zumo de verduras/hortalizas	–	1966 1995	Habitualmente alimentario Aditivo colorante seco, infusión en agua
73.300	Aceite de zanahoria	–	1967	Habitualmente alimentario
73.340	Pimentón	E160c	1966	Habitualmente alimentario
73.345	Oleorresina de pimentón	E160c	1966	Habitualmente alimentario
73.450	Riboflavina	E101	1967	Habitualmente alimentario
73.500	Azafrán	E164	1966	Habitualmente alimentario
73.575	Dióxido de titanio	E171	1966	Habitualmente alimentario; NS 1% (en peso)
73.600	Cúrcuma	E100	1966	Habitualmente alimentario
73.615	Oleorresina de cúrcuma	E100	1966	Habitualmente alimentario

Fuente: adaptado de http://www.fda.gov/downloads/Food/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/GuidanceDocuments/Food actualizado en septiembre de 2006.

NS, no superar.

En EE. UU., los aditivos colorantes están regulados por el título 21 del Code of Federal Regulations (CFR), parte 73, párrafo A (colores no sujetos a la certificación de lotes), y parte 74, párrafo A (colores sujetos a la certificación de lotes) de la FDA [8]. Como parte de esa legislación, todos los colorantes certificados llevan una etiqueta de color FD&C o D&C y se han sometido a pruebas rigurosas para establecer su seguridad y pureza de los lotes, a

diferencia de sus homólogos no certificados, como comentamos en la sección anterior. En 1990, la National Labeling and Education Act (NLEA) exigió que los aditivos colorantes certificados estuvieran declarados en el etiquetado como ingredientes individuales a partir del 1 de julio de 1991, independientemente de la cantidad empleada en el producto [9]. Los colorantes biógenos quedaron exentos de este requisito y, por tanto, en las etiquetas pueden denominarse «color artificial», «color artificial añadido» o «color añadido» [8]. El uso del término «color natural» no está permitido, ya que significaría que el color podría derivar del propio alimento, cuando en realidad se refiere a un aditivo. Como describiremos en detalle en la sección del carmín, los requisitos de etiquetado exclusivos de los colorantes no certificados se han convertido en un asunto controvertido, ya que están aumentando los casos descritos de hipersensibilidad provocada por colorantes biógenos [10,11]. Como los colorantes certificados (azoicos y no azoicos) se abordan en detalle en otras partes del texto, a partir de esta sección solo nos ocuparemos de los colorantes exentos de certificación.

Una distinción importante sobre el uso de colorantes en alimentos y fármacos es entre tinturas y lacas. Una tintura colorante es una forma hidrosoluble de un colorante (líquido, en polvo o granulado) y la laca es una forma insoluble en agua. Las lacas son más estables que los tintes y mejores para utilizarlas con grasas o aceites. La mayoría de los productos farmacéuticos usan lacas en los recubrimientos. Las ventajas técnicas fundamentales de los colorantes certificados es que suelen requerir menos sustancia química para producir un color intenso, permiten una distribución más uniforme del color y no afectan al sabor [1,2].

Se cree que los colorantes biógenos contienen sustancias químicas no proteicas de bajo peso molecular, que con más probabilidad actúan como haptenos cuando provocan reacciones. Las reacciones a esta clase de colorantes pueden ser inmunitarias y no inmunitarias. Cada vez hay más dudas sobre si las contaminaciones de origen biológico en los colorantes son el origen de las reacciones mediadas por IgE atribuidas a estos [7,10]. El annatto y el carmín/extracto de cochinilla se han relacionado con esas reacciones en la bibliografía [7]. Como estos colorantes no están certificados, es difícil asegurar la pureza de un lote determinado. Así pues, podría haber niveles variados de contaminación de proteínas biógenas debido a discrepancias técnicas en los distintos lotes. Hay unas pocas descripciones de análisis mediante SDS-PAGE de fracciones proteicas de carmín e insecto cochinilla para determinar su capacidad alérgena, pero nada quedó demostrado concluyentemente ni de forma constante en este análisis [12-18]. Gracias al trabajo de presión de varios grupos de consumidores, los requisitos de etiquetado para el carmín se modificaron en 2009 [11,19]. Esto se describirá en detalle en la sección del carmín. Hasta la fecha, los intentos de grupos de que se cambien los requisitos del etiquetado del annatto han fracasado.

Colorantes biógenos implicados en reacciones de

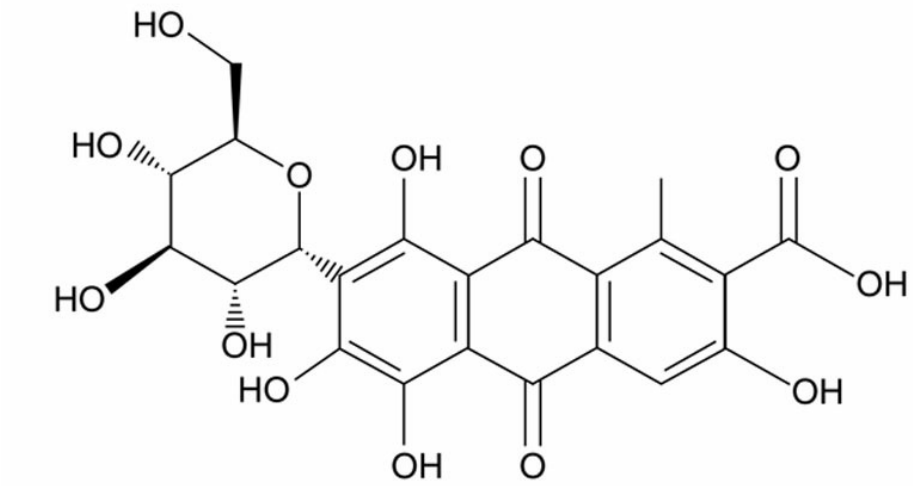
hipersensibilidad

Solo unas pocas sustancias biógenas se han visto relacionadas con reacciones de tipo alérgico. Estas son carmín (extracto de cochinilla), annatto, cúrcuma, azafrán, β-carotenoides y antocianinas de la uva. No obstante, la mayor parte de la bibliografía está dedicada al carmín y una pequeña cantidad, al annatto.

Carmín

El carmín es un colorante rojo derivado de las hembras del insecto *Coccus cacti* o *Dactylopius coccus costa* [3,7,10,20-22]. Este insecto se encuentra habitualmente en Perú, América Central y las Islas Canarias, donde crece como parásito en el cactus de los higos chumbos *Nopalea coccinellifera.* Su origen en Europa se remonta al siglo xvi, cuando Hernán Cortés descubrió su uso por parte de los aztecas y llevó los insectos cochinilla a España [23]. El color se produce a partir del extracto acuoso en alcohol del insecto hembra gestante y desecado, que produce el extracto de cochinilla. Este contiene ~ 10% de ácido carmínico, un antraquinona hidroxilo, y el resto es el cuerpo del insecto residual. El extracto de cochinilla es ácido, y la variación de color de rojo oscuro a naranja depende del pH. El carmín se produce a partir de la laca de aluminio o calcio-aluminio en un sustrato de hidróxido de aluminio de ácido carmínico. Como la laca apenas es soluble en agua, se usan ácidos o bases fuertes para hacer más soluble el colorante. Se calcula que los preparados comerciales de carmín contienen aproximadamente un 20-50% de ácido carmínico, pero por lo general se diluye al 2-4% para la venta. El extracto de cochinilla comercial contiene un 1,8% de ácido carmínico. El carmín resulta relativamente caro de producir. Se calcula que son necesarios 70.000 insectos desecados para conseguir 450 g de colorante (figs. 34.1 y 34.2) [3,7,21].

Ácido carmínico (1260-17-9)



Carmín (1390-65-4)

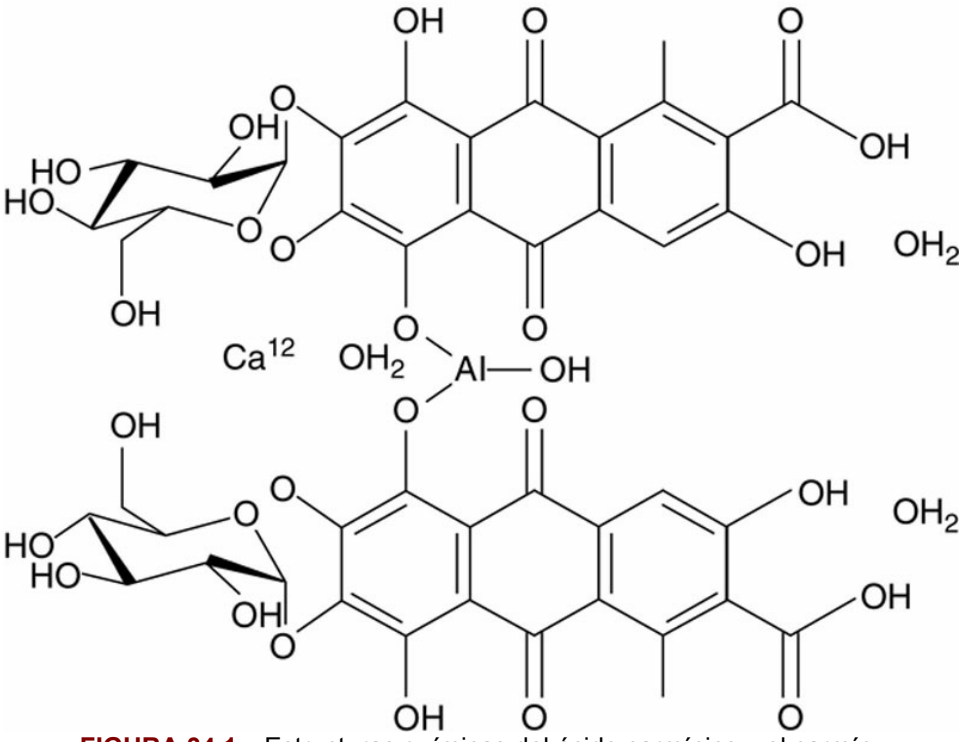


FIGURA 34.1 Estructuras químicas del ácido carmínico y el carmín.

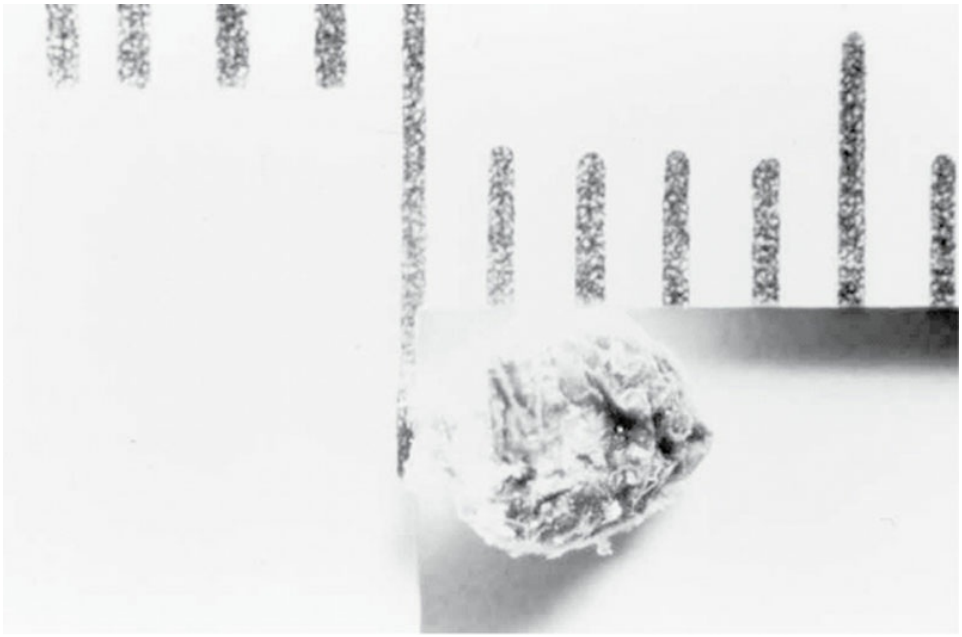


FIGURA 34.2 Insecto *Coccus cacti* desecado del que se extrae el carmín (fotografía de insecto cochinilla desecado).

El carmín recibió la aprobación de la FDA para uso alimentario en 1967, y el extracto de cochinilla, en 1968 [24,25]. Como parte de esta aprobación, se determinó que ni el carmín ni el extracto de cochinilla tenían propiedades carcinógenas ni teratógenas en estudios con ratas. El carmín, como colorante biógeno, no está certificado y, por tanto, queda exento de ser declarado específicamente en las etiquetas de alimentos. Por lo general, se designa como «color añadido», «color artificial» o «color artificial añadido», «color a base de carmín», «extracto de cochinilla» o «colorante carmín». En Europa recibe el código E120 de la Unión Europea y puede aparecer en la etiqueta como «rojo natural n.° 4» o CI 75470 (índice de color). El carmín también se usa en cosméticos, en los que ha sido obligatoria su declaración como componente desde 1977, pero en orden de su peso relativo por volumen de cosmético [3,7,8,10,26]. El carmín es distinto y no debe confundirse con carmín índigo (FD&C azul n.° 2), rojo cochinilla (E124), rojo alimentario 7 o *ponceau* 4R (tabla 34.2).

Tabla 34.2

Usos comerciales del carmín/extracto de cochinilla.

Colorantes de carmín insolubles en agua	Colorantes de carmín solubles en agua	Cochinilla soluble en agua
Cosméticos	Yogur	Bebidas
Productos farmacéuticos	Helado	Yogur
Lácteos	Bebidas a base de fruta	Helado
Productos de panadería	Bebidas	Rellenos de fruta
Condimentos	Rellenos de fruta	Pudin
	Pudin	Productos de repostería
	Mezclas de repostería	
	Productos de repostería	
	Cosméticos	
	Productos farmacéuticos	

La mayoría de los alimentos coloreados con carmín contienen

concentraciones muy bajas que limitan la exposición al consumirlos [7]. Sin embargo, hay varios casos descritos de reacciones de hipersensibilidad atribuidas al carmín, desde anafilaxia a asma laboral (tabla 34.3). Aunque estos casos son infrecuentes, la incidencia real de estas reacciones es desconocida y se ha visto complicada por las regulaciones de etiquetado previas que no obligaban a que el carmín estuviera declarado explícitamente en la etiqueta de productos envasados, lo que dificulta la sospecha de reactividad atribuible a una sustancia no mencionada por su nombre en la etiqueta.

Tabla 34.3

Casos comunicados de hipersensibilidad al carmín.

Autor	Año	Referencia	Sexo	Atopia	Vía de exposición	Reacción	Trabajo	Prueba de punción	IgE específica	Inmunotransferencia	Provocación bronquial	Comentarios
Sarkany et al.	1961	[27]	3 pac.	NA	Cutánea: bálsamo labial	Dermatitis de contacto		Prueba del parche positiva	No	No	No	Primer caso conocido en la bibliografía médica
Burge et al.	1979	[28]	M,M	Ambos	Inhalación	Broncoespasmo	Operarios de fábrica	No realizada	No realizada	No realizada	Positiva en ambos	
Park et al.	1981	[29]	M	NA	Cutánea: barra de labios	Anafilaxia	Soldado	No realizada	No realizada	No realizada	No realizada	
Tunaberne et al.	1987	[30]	F, M, M	No	Inhalación	Broncoespasmo	Manipuladores de especias/alimentos	Mujeres, negativa; hombres, positiva	No realizada	No realizada	Positiva en los 3	
Quirce et al.	1994	[31]	M, F, M	No	Inhalación	Broncoespasmo	Operarios de fábricas de tintes: fabricación (M), limpieza (F), estrabajador (M)	Positiva en todos	Positivo en el primero, los otros 2 negativos	No realizada	Positiva solo en el fabricante	El empleado dejó la empresa por alveolitis alérgica antes de descubrirse este problema
Kägi et al.	1994	[32]	F	Sí	Ingesta: Campari® con naranja	Anafilaxia		Positiva	SE IEAST inicial negativa, dase 2, 1 año después	No realizada	No realizada	Primer caso descrito de anafilaxia por ingesta
Beaudouin et al.	1995	[33]	F	No	Ingesta: yogur con sabor a fruta	Anafilaxia		Positiva	No realizada	No realizada	No realizada	Primera descripción de prueba de liberación de histamina de los basófilos positiva
Stidder et al.	1996	[34]	F	No	Inhalación	Broncoespasmo	Operario de fábrica de alimentos	Positiva	Positiva	No realizada	No realizada	
Wüthrich et al.	1997	[35]	F, F, F, F, F	3 de 5	Ingesta: bebida alcohólica	Anafilaxia		Positiva en las 5	Positiva en las 5	No realizada	No realizada	
Baldwin et al.	1997	[22]	F	Sí	Ingesta: polo rojo	Anafilaxia		Positiva	Positiva (prueba de PK)	No realizada	No realizada	Única prueba de PK conocida realizada para carmín. Además, este caso fue comunicado por la paciente al programa MedWatch de la FDA
Acero et al.	1998	[14]	M	No	Inhalación e ingesta	Broncoespasmo, rinoconjuntivitis	Envasador en fábrica de especias, no producción	Positiva	No realizada	Positiva (no se determinó MW)	Positiva	
DiCello et al.	1999	[36]	F, F	No	Ingesta: surodánimo de cangrejo, yogur con sabor a frutas	Anafilaxia		Positiva	No realizada	No realizada	No realizada	
Lizaso et al.	2000	[15]	M, F, F	No	Inhalación	Broncoespasmo	Operario, oficinista y trabajador de laboratorio de fábrica de tintes	Positiva	No realizada	Banda de 28 y 50 kDa con suero conjunto	Positiva en todos	
Chung et al.	2001	[12]	F, F, F	Las 3	Ingesta	Anafilaxia		Positiva	No realizadas	Pac.1: 28, 50 kDa; Pac. 2: 25, 50 kDa Pac. 3: 88 kDa	No realizada	Ningún suero de las pacientes reconocía las mismas bandas de proteínas. También se puso a prueba el suero con insecto cochinilla pulverizado y se reconocieron bandas, con inhibición por insecto cochinilla de la banda del carmín
Taiwe et al.	2005	[37]	F, F	Sí, 1	Inhalación	Broncoespasmo	Oficinista y trabajador de laboratorio de fábrica de tintes	Positiva	Positiva	No realizada	Positiva	
Anibarro et al.	2005	[16]	M, M	Ambos	Inhalación	Broncoespasmo	Carniceros	Positiva	No realizada	Ambos, 10 kDa	Positiva	
Ferrer et al.	2005	[13]	M	No	Inhalación	Broncoespasmo	Mezclador de especias	Positiva	Positiva	28 kDa	Positiva	
Gruenhaust et al.	2006	[38]	F	Sí	Ingesta y tópica: salmonicina genérica, yogur con	Anafilaxia, exantema local y angioedema	Oficinista	Positiva	No realizada	No realizada	No realizada	Este es el primer caso descrito de exposición por un producto

					sabor a fruta, pasta de colores, sombra de ojos							farmacéutico en una paciente con antecedentes de anafilaxia provocada por carmín. Había tolerado el medicamento no genérico antes y después del incidente y dio positivo a carmín y al recubrimiento de los comprimidos genéricos, que contenían carmín en laca
Shaw	2009	[39]	F	NA	Tópica	Dermatitis de contacto	N.A	Prueba del parche positiva	No realizada	No realizada	No realizada	
Yamakawa et al.	2009	[17]	F, F, F	Las 3	Ingesta	Anafilaxia; angioedema y prurito; prurito y sensación de globo	N.A	Positiva a cochinilla, no a carmín	Positiva a cochinilla en las pacientes 1 y 2	Pac. 1: 39-45 kDa; Pac. 2: 40-45 kDa; Pac. 3: 35-44 kDa	No realizada	Indicativo de diferencias en el contenido proteico entre cochinilla y carmín
Los siguientes 10 casos fueron remitidos a la FDA por el programa MedWatch. Se verificó que todos los productos de la tabla contenían carmín o extracto de cochinilla												
MedWatch FDA	1997	[10]	F	NA	Ingesta: zumo de uva roja Tropicana; tópica: sombra de ojos morada	Anafilaxia; exantema cutáneo		Positiva				Pac positiva a zumo de uva, golosina Good & Plenty, también a la sombra de ojos
MedWatch FDA	1997	[10]	F	NA	Ingesta: yogur de fresa y plátano tipo crema	Anafilaxia		Positiva	Triptasa sérica de 18			Pac también positiva a yogur
MedWatch FDA	1998	[10]	F	NA	Ingesta: zumo de frutas Sofle	Anafilaxia		NA				El extracto de cochinilla estaba consignado en la etiqueta de la botella. La pac. ingresó para observación
MedWatch FDA	2000	[10]	F	NA	Ingesta: sopa de cangrejo, yogur, golosina, zumo de uva roja, ensalada de pasta con aderezo de cangrejo	Anafilaxia		Positiva				
MedWatch FDA	N.A	[10]	F	Sí	Ingesta: postre a base de gelatina	Angioedema en párpados		No realizada				La pac comunicó el caso a la FDA, no se realizaron estudios
MedWatch FDA	N.A	[10]	F	NA	Ingesta: yogur tipo crema, múltiples cosméticos	Anafilaxia (ante la ingesta)		NA				La pac refirió haber sido tratada por un alergólogo, pero no especificó más
MedWatch FDA	N.A	[10]	NA	NA	NA	N.A		NA				Un bufete de abogados contactó con la FDA para indicar que estaban considerando implicar al carmín en un caso de reacción alérgica de un cliente atribuida al carmín
MedWatch FDA	1999	[10]	NA	NA	Ingesta: yogur	Anafilaxia		Positiva				
MedWatch FDA	2000	[10]	F	NA	Ingesta, tópicas: anilas sin especificar	N.A		NA				La pac informó a la FDA de que llevaba consigo adrenalina autoinyectable como tratamiento en caso necesario
MedWatch FDA	2000	[10]	F	NA	Tópica: perfilador de ojos	N.A						

Como las concentraciones de carmín en los alimentos son bajas, nuestro grupo (Baldwin et al.) y otros hemos propuesto otra vía probable de sensibilización (p. ej., respiratoria o dermatológica). La mayoría de los casos descritos son de trabajadores con exposición laboral o mujeres con antecedentes de uso de cosméticos con carmín [13]. El carmín fue aprobado

para uso en cosméticos como colorante no certificado en 1977 y es el único colorante biógeno permitido para usar alrededor de los ojos [26]. Es posible que las personas que usen cosméticos con carmín se sensibilicen a través de la vía cutánea. Al exponerse de nuevo al carmín en los alimentos, podría tener lugar una reacción mediada por IgE. Del mismo modo, la inhalación laboral sería capaz de causar sensibilización en trabajadores del textil o de tinturas expuestos a altas concentraciones de polvo de carmín en el ambiente, y causar una reacción mediada por IgE al ingerir alimentos o bebidas con carmín. El ácido carmínico es una molécula de bajo peso molecular y es posible que actúe como hapteno en la sensibilización. Los restos de proteínas de las cochinillas son, además, probables candidatos antigénicos. La mayoría de los autores cree que se produce una modificación química de los contaminantes proteicos en el procesamiento del ácido carmínico extraído del insecto. Una vez producida la sensibilización, la exposición en niveles bajos podría provocar hipersensibilidad. No obstante, hasta la fecha no se ha demostrado concluyentemente un mecanismo de sensibilización [7,10,12,13,22].

Una revisión actual de la bibliografía publicada reveló 38 casos descritos de pacientes con hipersensibilidad al carmín. De estos, 11 incluían informes detallados a la FDA a través del programa MedWatch y el resto se encuentra descrito en la bibliografía médica (v. tabla 34.3). No hay fallecimientos publicados relacionados con el carmín [10,12]. Los síntomas referidos son asma ocupacional, alveolitis alérgica extrínseca, queilitis, dermatitis de contacto y alergia alimentaria manifestada por anafilaxia, angioedema, broncoespasmo y urticaria. No ha habido descripciones constantes respecto al tiempo transcurrido entre exposición y síntomas, ni la dosis necesaria para provocar síntomas [10,13]. El primer caso se publicó en 1961: queilitis por bálsamo labial que contenía carmín [27]. En 1997, nuestro grupo logró demostrar sin lugar a dudas que existía una reacción mediada por IgE en una mujer de 27 años con anafilaxia a un polo de color rojo que contenía carmín mediante una prueba de Prausnitz-Küstner [22]. Otros grupos han mostrado que las reacciones estaban mediadas por IgE con pruebas intraepidérmicas (PIE), prueba de liberación de histamina de leucocitos, RAST y otros análisis de IgE específica sérica, pruebas de parche atópico e inmunotransferencia para IgE específica [12-16,22,30-39].

Se han descrito reacciones con dos fenotipos predominantes frecuentes, hipersensibilidad alimentaria y enfermedad respiratoria laboral. En este último fenotipo, los casos son fundamentalmente hombres sin antecedentes atópicos. En el fenotipo de hipersensibilidad alimentaria, todos los casos descritos han sido en mujeres, la mitad de ellas atópicas. Dos de estas mujeres presentaban también manifestaciones de enfermedad laboral, y algunas habían descrito episodios previos de prurito y quemazón al aplicarse maquillaje, sospechosos de reacciones de contacto [13]. Se han producido cuatro descripciones claras a través del programa MedWatch de la FDA de dermatitis de contacto, que componen un tercer fenotipo de reacción poco frecuente [10].

El análisis por inmunotransferencia de personas con fenotipos de enfermedad respiratoria e hipersensibilidad alimentaria ha mostrado resultados mixtos. Típicamente, los autores utilizaron carmín y extracto pulverizado de insecto cochinilla, sometido a SDS-PAGE y fraccionamiento por cromatografía en columna para determinar las bandas de proteínas. La inmunotransferencia posterior con sueros de pacientes ha determinado bandas de proteínas reconocidas por IgE [10]. Sin embargo, los investigadores que realizaron estos experimentos no encontraron un reconocimiento constante de ninguna banda proteica concreta en el carmín, insecto cochinilla pulverizado ni ácido carmínico [12-16]. Nuestro grupo descubrió que el carmín comercial podría inhibir el reconocimiento de bandas de insecto cochinilla pulverizado, indicios sólidos de que existe contaminante de proteínas del insecto en el colorante comercial [36]. Un estudio de inmunotransferencia reciente confirmó este hallazgo y dedujo que estas proteínas sufren modificaciones químicas en el procesamiento comercial del carmín [12]. Distintos grupos han identificado proteínas de 17, 28, 38, 50, 88 y 40-97 kDa de tamaño. Hace muy poco, un grupo identificó un fragmento alérgeno de 335 aminoácidos en la cochinilla dentro de la banda de 38 kDa (denominado CC38K) como principal alérgeno de la cochinilla [18]. A pesar de todo, sigue sin haber indicios de una banda proteica específica reconocida universalmente en el carmín ni el extracto de cochinilla, y se observa un solapamiento considerable al examinar los datos descritos [12-18]. Si tenemos en cuenta que el carmín no está certificado y queda exento de la certificación de lotes, la variabilidad entre lotes secundaria a esta regulación podría estar implicada en estos hallazgos.

Las investigaciones diagnósticas dirigidas a determinar la sensibilidad mediada por IgE al carmín resultan problemáticas debido a la ausencia de extracto alérgeno estandarizado. Además, el mismo problema de la variabilidad entre lotes del producto existente en el mercado podría crear problemas de fiabilidad con el desarrollo de un extracto de carmín estandarizado para PIE. Por estos motivos, en los pacientes con sospecha elevada de alergia al carmín, recomendamos por lo general una PIE simple con el alimento sospechoso. Si esta es positiva, debería intentarse obtener una pequeña cantidad del colorante del fabricante de ese alimento para realizar una PIE confirmadora sin dilución. Si es posible, la obtención de un pequeño lote comercial de carmín sería útil para futuras pruebas, pero en nuestra experiencia esta cuestión ha resultado difícil, aunque en última instancia sí lo conseguimos. *Aún más importante, en nuestra experiencia, la reacción de habón y eritema a los alimentos con carmín y al carmín obtenido del fabricante se desarrolla ligeramente más tarde que la de otros extractos, habitualmente entre 20 y 30 min* [12,22,36,38]. No realizamos provocaciones intradérmicas con carmín, ni ponemos a prueba en todos los casos el extracto de insecto cochinilla pulverizado. Las cochinillas desecadas son más fáciles de conseguir que el colorante carmín, pero, sin duda, las proteínas presentes en el extracto en bruto carecen de las posibles modificaciones químicas aplicadas al carmín

procesado comercialmente. Existe un análisis comercial de IgE específica sérica (ImmunoCAP), pero su validez no ha sido determinada debido a la escasa frecuencia de episodios descritos.

Nuestro grupo publicó el único estudio que empleó la transferencia pasiva para demostrar la existencia de una reacción mediada por IgE en un matrimonio que accedió a una prueba de Prausnitz-Küstner (PK) [22]. Esta reacción, aunque resulta excepcionalmente útil para determinar la presencia de una reacción mediada por IgE, ya no está indicada por motivos de control de infecciones. Ocho autores han descrito provocaciones bronquiales con carmín, extracto de cochinilla y ácido carmínico con el fin de medir un descenso del 20% del FEV_1 y determinar la dosis que causaba la reducción del 20% del FEV_1, o PC_{20} [13-16,28,30,31,37]. Otras técnicas diagnósticas usadas en la práctica son provocación alimentaria oral ciega [12,36] y provocación ocular [12,14,28,31].

Las personas con hipersensibilidad al carmín se enfrentan a dos grandes obstáculos. El primero es contar con un profesional que reconozca esta entidad y disponga de los recursos necesarios para realizar las pruebas. El segundo es ser capaz de identificar y evitar los productos que contienen carmín. Antes de 2009, la exención de la declaración en el etiquetado de los colorantes no certificados creó un entorno potencialmente peligroso para el consumidor desinformado [19]. No obstante, desde el 5 de enero de 2009, en EE. UU., el carmín debe estar explícitamente incluido en los alimentos envasados, y ya no puede denotarse como color artificial o color añadido, de modo que la identificación de alimentos con carmín en los productos estadounidenses se ha facilitado en gran medida [11,40].

El carmín fue objeto de una eficaz petición promovida por las bases de consumidores que logró modificar los requisitos de etiquetado de los colorantes no certificados [11,19]. Antes del 5 de enero de 2009, el carmín/extracto de cochinilla podía ser reseñado en las etiquetas como «color artificial» o «color añadido», pero no «color natural» [24,25]. Esto dificultaba enormemente la identificación del carmín como ingrediente y suponía un riesgo para las personas alérgicas al carmín. En 1998, el Center for Science in the Public Interest (CSPI) elevó una petición a la FDA para que revisara las políticas de etiquetado referentes al carmín y extracto de cochinilla, y solicitó adicionalmente la designación del insecto origen de estos colorantes, un estudio formal con el fin de determinar el antígeno exacto en la cochinilla/carmín, y así observar si es un componente clave del color y prohibir los colorantes en caso necesario [10,19]. Esta petición se apoyaba en los casos descritos en la bibliografía médica hasta la fecha.

En enero de 2006, la FDA publicó una propuesta de ley para enmendar las regulaciones de etiquetado tras un análisis en profundidad de las propiedades alérgicas del carmín y el extracto de cochinilla [10]. Esta surgió tras la revisión de 11 descripciones MedWatch de reacciones alérgicas atribuidas al carmín/extracto de cochinilla y 35 casos descritos de pacientes en la bibliografía médica, en la mayoría de los cuales se había establecido que las

reacciones estaban mediadas por IgE (v. tabla 34.3). La investigación de la FDA concluyó lo siguiente [10]:

- El colorante carmín/extracto de cochinilla puede causar hipersensibilidad, pero muy infrecuentemente, y no fue capaz de estimar la incidencia ni describir un mecanismo concluyente.
- En el momento actual no hay indicios concluyentes de que exista contaminación biológica de las proteínas del insecto cochinilla en el colorante causantes de hipersensibilidad, aunque varios grupos han descubierto bandas de proteínas claras en el extracto de cochinilla que se inhibían por el carmín. Esto se basó en la ausencia de indicios concluyentes en la bibliografía médica, en el sentido de que una fracción proteica concreta fuera reconocida universalmente en las personas afectadas estudiadas.

La recomendación final de la FDA fue que, aunque el extracto de carmín/cochinilla es un alérgeno claro, no suponía riesgos para el público global y, por tanto, no era necesario prohibir su uso. Además, planteó que no hacían falta más estudios dirigidos por la FDA con el fin de determinar si la fracción alérgena es esencial para el color. No obstante, sí reconoció que el requisito de declarar con su nombre específico el carmín y el extracto de cochinilla en los productos ayudaría a la detección del alérgeno en alimentos a las personas afectadas. Finalmente, la FDA aceptó una propuesta para enmendar la Federal Food, Drug and Cosmetic Act, título 21, parte 73, párrafo 73.100, 73.2087; y parte 101, párrafo 101.22, con el fin de incorporar las siguientes modificaciones, efectiva a partir del 5 de enero de 2009 [10,11]:

- Requerir que todos los alimentos, incluidos mantequilla, queso y helado, que contengan carmín o extracto de cochinilla, los etiqueten así por su «nombre común o respectivo», y prohibir inmediatamente que se haga referencia a ellos de forma genérica como color artificial o color añadido.
- Requerir que todos los cosméticos declaren la presencia de carmín.
- Requerir que todos los medicamentos declaren la presencia de carmín.

Desde que la legislación se hizo efectiva oficialmente, la presencia de carmín aparece claramente en la etiqueta de los alimentos. Hasta la fecha desconocemos su efecto a la hora de impedir exposiciones involuntarias al carmín en personas hipersensibles.

Esta legislación otorgó al carmín/extracto de cochinilla un estado especial no permitido a otros colorantes con exenciones similares, ya que el carmín debe incluirse en la etiqueta cuando se usa con fines cosméticos, en el «uso profesional» o muestras, y en alimentos como la mantequilla, el queso y el helado [41]. Recientemente, se ha exigido que los medicamentos sin receta declaren todos los ingredientes activos, incluidos los aditivos colorantes, así como los fármacos no orales, como parte de la Food and Drug Administration Modernization Act [11,42]. Típicamente, los cosméticos comerciales vendidos al por menor deben declarar todos sus ingredientes en «orden decreciente de predominancia», pero los colorantes pueden ser declarados sin hacer referencia a la predominancia [41]. Del mismo modo, alimentos,

medicamentos y cosméticos planteados «exclusivamente para uso profesional» o entregados como muestras/regalos gratuitos y que no tienen como fin la compra general no tienen que declarar específicamente la presencia de ningún aditivo colorante en concreto por su nombre específico, sino que pueden usar la declaración de «color artificial» o «color artificial añadido» (los cosméticos de uso profesional incluyen productos de salones de belleza, estudio y maquillaje especial para deformidades prescrito por médicos) [24-26]. En ocasiones, alimentos como la mantequilla, el queso y el helado quedan exentos de declarar aditivos colorantes [41]. Además, el etiquetado para el extracto de cochinilla y carmín se ha ampliado para abarcar bebidas alcohólicas y, por tanto, es totalmente exhaustivo [43].

Aunque no hay estudios que valoren el efecto de la aplicación de estas normas, se cree, por lo general, que beneficiarán enormemente a los pacientes susceptibles. Anteriormente, en ausencia de las regulaciones de etiquetado, apenas había información de los productos con carmín para las personas sensibles, y estaba limitada a una pequeña lista de productos recogida de forma anecdótica por profesionales, varios informes de MedWatch a la FDA y los casos de la bibliografía médica mencionados en esta sección. Un ejemplo de las dificultades afrontadas por pacientes alérgicos al carmín lo constituye un paciente de nuestros centros de hace varios años, que se convirtió en el caso índice de la hipersensibilidad al carmín por la exposición farmacéutica a azitromicina genérica [38]. Los medicamentos son otra fuente de frustración legislativa respecto a colorantes/aditivos, ya que actualmente es voluntario declarar los ingredientes activos en el prospecto [10].

Annatto

El annatto es un colorante natural a base de carotenoides obtenido de las semillas del fruto del arbusto tropical *Bixa orellana.* El fruto tiene una vaina con unas 50 semillas del tamaño de pepitas de uva, recubiertas por pulpa roja, que es el material a partir del cual se produce el color [7,44]. El pigmento principal es *cis*-bixina, que confiere color rojo, pero al calentarse se transforma en *trans*-bixina, y con más temperatura se degrada en dos compuestos. Uno de estos es hidrosoluble para su extracción (norbixina) y el otro es liposoluble (bixina) [7,44]. Además de dar origen a extractos de colorantes, también genera aceites y grasas comestibles de origen vegetal. Cada año se producen cerca de 10.000 toneladas, principalmente en Latinoamérica, África y Asia. El annatto, en forma de extracto de bixina, es el colorante usado en productos lácteos grasos como la mantequilla y la margarina, y también el cuero [7,44,45]. Como el extracto de norbixina, es usado como colorante en el queso. La norbixina es un colorante muy potente en pequeñas cantidades [7,44,45]. El annatto se emplea además como colorante y saborizante en repostería, carnes, refrescos y tentempiés procesados [46]. Tiene un uso especial como aditivo de los saborizantes del queso y la mantequilla para producir el color deseado. Se ha utilizado durante siglos, desde la antigua civilización azteca y maya, y los españoles importaron su uso cuando conquistaron México

[7,44,45].

El annatto tiene presuntas propiedades medicinales, por ejemplo cura de la diabetes (sin indicios), antimicrobiano (indicios parciales) y antídoto de venenos de serpientes (indicios parciales) [45]. Como colorante natural, está clasificado en el título 21 CFR párrafo 73.30, no certificado [47]. Fuera de EE. UU. se conoce también por CI naranja natural n.° 4, E160b, bija, onoto, urucú o achiote.

Al annatto se le han atribuido reacciones alérgicas, incluidas urticaria, anafilaxia, angioedema, asma y dermatitis de contacto [48-54]. Sin embargo, dado el uso tan antiguo de este colorante y la escasez de las reacciones descritas, probablemente se trate de una hipersensibilidad infrecuente [7]. Desconocemos la prevalencia real de esta hipersensibilidad. En un estudio de 1987 sobre la prevalencia de intolerancias a aditivos alimentarios, Young et al. estimaron que la prevalencia de hipersensibilidad al annatto en la población general era de 0,01-0,07, con un intervalo de confianza al 95%. Estas cifras se extrapolaron de datos obtenidos de 81 niños en un estudio dedicado a varios aditivos [48].

La primera descripción de la bibliografía médica de hipersensibilidad provocada por annatto provino de un estudio de 1978 sobre pacientes con urticaria crónica a los que se administró una dosis de annatto. Aunque este estudio estaba muy sesgado porque carecía de controles doble ciegos con placebo y se realizó en pacientes que habían suspendido sus medicamentos habituales, sí apuntaba a que el annatto podría provocar reacciones [49]. Un estudio similar de 1981 en la misma población de pacientes tenía los mismos fallos y llegó a conclusiones parecidas [50]. Otros intentos de usar annatto para provocar síntomas en dos provocaciones abiertas y otra doble ciega con placebo fueron inconcluyentes o bien tenían sesgos similares a los de los primeros estudios [51-53]. No obstante, un caso de 1991 de un hombre con shock anafiláctico (urticaria, angioedema e hipotensión) que se desarrolló a los 20 min de consumir cereales Fiber One® coloreados con annatto fue la primera descripción de anafilaxia atribuida al annatto. Los autores demostraron PIE positivas con una dilución de 1:1.000 y annatto sin diluir, y PIE negativas a maíz, trigo y leche. El fraccionamiento posterior del annatto por SDS-PAGE resultó en dos bandas entre 50 y 60 kDa, de las cuales la banda de 50 kDa era reconocida por el suero del paciente al realizar una inmunotransferencia [54]. Hay un caso descrito de broncoespasmo inducido por annatto atribuido a un producto farmacéutico que contenía este colorante, pero el autor no llevó a cabo pruebas cutáneas ni otras provocaciones para demostrar la asociación sospechada [55]. La *cis*-bixina específicamente, y no el componente norbixina, ha demostrado que provoca dermatitis de contacto alérgica en ratones [56].

Hay pocos datos a favor de un mecanismo de IgE en la hipersensibilidad al annatto. Esto es así porque solo existe un caso descrito de PIE positivas y fraccionamiento proteico específico y análisis de inmunotransferencia positivo [54], y los datos de provocación alimentaria oral no han resultado

concluyentes en los múltiples estudios, como mencionamos previamente [49-53]. Al igual que el carmín, la banda de proteínas reconocida en la inmunotransferencia apunta a la contaminación proteica procedente de la fuente biógena como el alérgeno probablemente responsable, y no el pigmento en sí, pero esto se basa en la interpretación de un solo estudio [45]. Ni el carmín ni el annatto se han sometido a más estudios para determinar si la fracción del pigmento es distinta de la proteína reconocida por IgE de pacientes con sensibilidad clínica. Un artículo reciente presentó una prueba de activación de basófilos positiva tras una provocación con queso gouda coloreado con annatto en un paciente con sospecha de alergia mediada por IgE a este colorante, y una inmunotransferencia positiva a gouda y annatto [57]. En nuestro centro, realizamos PIE con annatto en pacientes con anamnesis sospechosa de posible hipersensibilidad inducida por annatto. En estos casos, recomendaríamos una evaluación gradual análoga a la descrita para la sospecha de hipersensibilidad al carmín. Aunque existe un análisis de IgE específica comercializado, no se ha determinado su validez debido a la escasa frecuencia de casos descritos.

Otros colorantes causantes de alergia exentos de certificación

La tabla 34.4 resume las principales descripciones de casos para otros colorantes a los que se han atribuido reacciones de hipersensibilidad clínica. Sin embargo, solo unos pocos de ellos han mostrado resultados concluyentes en las pruebas.

Tabla 34.4

Descripciones de casos de hipersensibilidad a otros colorantes no certificados aparte del carmín/extracto de cochinilla.

Colorante	Autor	Año	Referencia bibliográfica	Reacción	IgE específica	Comentarios del estudio
Azafrán	Feo et al.	1997	[58]	Broncoespasmo, rinoconjuntivitis	PIE, IgEesp, provocación bronquial, banda de proteína de 15,5 kDa	Descripción de caso
	Wuthrich et al.	1997	[59]	Anafilaxia	PIE, IgEesp, bandas de proteínas de 40 y 90 kDa	Descripción de caso
	Gomez-Gomez et al.	2010	[60]	Rinitis	PIE; bandas de proteínas de 9,15 y 9,55 kDa para alérgeno recombinante	Primera descripción de LTP (rCros 3.01 y 3.02) en alergia a especias
Cúrcuma, curcumina	Vein et al.	1987	[53]	Evaluados en niños con eccema como parte de PAODCCP con múltiples colorantes	No determinada	Estudio no concluyente, ya que no llegó a ser estadísticamente significativo respecto a reacciones frente a placebo, y los resultados no fueron reproducibles en la segunda provocación
	Fugelsang et al.	1993, 1994	[51,52]	Evaluados como parte de provocaciones abiertas con múltiples aditivos, incluidos colorantes naturales, en estos dos estudios relacionados sobre niños con síntomas atópicos	No determinada	Ninguno de los dos estudios fue concluyente. Los datos se vieron confundidos respecto a la causa real de las reacciones observadas, porque se usó una mezcla de colorantes en las pruebas
Carotenoides	Greenbaum	1979	[61]	Dermatitis atópica, cólico, irritabilidad	PIE negativa, provocación doble ciega con gotas de vitamina A positiva	Descripción de caso de un lactante de 9 meses; no se confirmó la implicación causal de los carotenoides
	Juhlin	1981	[50]	Estudiados en provocación abierta en pacientes con urticaria crónica-angioedema	Estudio abierto	Diseño incorrecto del estudio con resultados no concluyentes
	Fugelsang et al.	1993, 1994	[51,52]	Véase anteriormente		
Antocianinas (uva) (*v. también otros casos relacionados con la uva en*	Pastorello et al.	2003	[62]	Estudio de 14 pacientes con antecedentes de reacciones a uva (11) y vino (3)	Demostró que las endoquitinasas 4A y B eran las proteínas clave responsables de la alergia a la uva, pero la 4A es la	Esta es una de las primeras caracterizaciones de alérgenos de la uva

las referencias 78-93)					responsable de las reacciones al vino. Demostró también que la proteína de transferencia de lípidos tenía homología con una proteína de transferencia de lípidos del melocotón y que una proteína de 24 kDa homóloga al alérgeno tipo taumatina de la cereza era un alérgeno menor	
No hay descripciones de reacciones causadas por extracto de color o de piel de uva	Kalogeromitros et al.	2005, 2006	[63,64]	Serie de casos con anafilaxia en 11 pacientes atribuida a productos de la uva, como vino, hojas de parra, pasas, zumo de uva, vinagre	PIE; IgEesp; HLA-DR11 positivo en 9 de 11 pac.	Este es el primer estudio con uva que evaluó los genes HLA para observar si existe un efecto de reconocimiento del alérgeno. Además, demostró que la alergia a la uva y a productos de la uva es más prevalente de lo que se creía en una población mediterránea
Pimentón (*v. también otros casos en las referencias 86-88*)	Jensen-Jarolim et al.	1988	[65]	Estudio del suero de 11 pac. con alergia al pimiento	Mostró la expresión de homólogo de Bet v 1, homólogo de profilina y proteína relacionada con la patogenia P23 en muchas cepas de pimientos dulces. La P23 tenía una gran capacidad de unión a IgE	Muestra que los pimientos dulces contienen homólogos de Bet v 1 y profilina, y P23. A diferencia de los homólogos de Bet v 1 y profilina, la proteína relacionada con P23 no se destruía en el procesamiento del pimentón
No se han descrito casos de reacciones alérgicas atribuidas al uso de pimentón como colorante, pero estos casos demuestran que es teóricamente posible	van Toorenenbergen et al.	2000	[66]	Estudio de sueros de tres trabajadores de invernadero sintomáticos (múltiples síntomas alérgicos) y tres pacientes con alergia alimentaria para observar la presencia de sensibilización al polen del pimentón en ambos grupos	IgEesp e inmunotransferencia reconocieron IgE específica del polen del pimentón en ambas poblaciones de pacientes	Se observa reconocimiento de polen del pimentón en trabajadores no horticultores, y es posible que aparezca en la población con alergias alimentarias
	Willerroider et al.	2003	[67]	Se extrajo suero de 34 pacientes con suero positivo alérgicos al pimiento dulce para clonar ADNc del antígeno del pimiento dulce	Se usó el ADNc para clonar la proteína profilina Cap a 2 en *Capsicum annuum* y mostró reconocimiento de IgE específica de paciente mediante análisis de inmunotransferencia de una proteína de 14 kDa	Define un marcador clínico de sensibilidad a la profilina y reactividad cruzada en la población con alergia al pimiento dulce

IgEesp, IgE específica sérica (p. ej., ImmunoCAP, RAST); kDa, kilodalton; LTP, proteína de transferencia de lípidos; PIE, prueba intraepidérmica; r, recombinante.

El azafrán proviene de los estigmas y estilos desecados de la flor de la planta *Crocus sativus L.* [7,59,68]. Esta especia de color amarillo oscuro a naranja oscuro es una de las más caras. Su color comprende varios componentes, como cartamina, amarillo azafrán A y B (amarillo azafrán), safloamina A, aceites volátiles (safranal, pineno, cineol), glucósidos (picrocrocina) y pectinas [68]. En Europa se denota por E164, CI 75100 o CI amarillo natural 6. Su uso más frecuente es como especia y colorante en sopas, salsas, platos de arroz, pasteles, quesos y licor *chartreuse* [7]. Se describió una reacción anafiláctica producida a los 5 min de ingerir un plato de arroz con setas y azafrán en un agricultor de 21 años con SAO conocido, que requirió reanimación urgente tras desarrollar edema laríngeo, urticaria, prurito oral y retortijones [59]. Su PIE resultó positiva al azafrán y negativa a los demás componentes del plato; además, un análisis RAST de IgE para azafrán comercializado y puro reveló IgE específica, y el fraccionamiento por SDS-PAGE y la inmunotransferencia al suero del paciente produjeron bandas de 40 y 90 kDa. No obstante, también resultaron positivas las pruebas cutáneas y la RAST de apio crudo y cocinado, aunque la reacción se atribuyó en último término al azafrán [59]. Además, otro investigador demostró la presencia de enfermedad laboral en tres trabajadores del azafrán de un grupo de 50, uno con asma y dos con rinoconjuntivitis en la anamnesis (confirmadas mediante pruebas de provocación con azafrán), que tuvieron PIE y RAST positivas al polen específico del azafrán [58]. De una población alérgica general de esa área, 10 controles (ninguno de ellos trabajaba en el azafrán ni tenía antecedentes de síntomas atribuidos a la exposición a esta especia) mostraron también pruebas intraepidérmicas y RAST positivas al polen de azafrán. La inmunotransferencia mediante SDS-PAGE del polen y estambres del azafrán reveló una proteína de 15,5 kDa similar a la profilina en el conjunto de 13 pacientes con PIE y RAST positivas. En estudios de pólenes cruzados, se produjo inhibición en la inmunotransferencia con *Lolium, Salsola* (barrilla pinchosa) y *Olea* en ocho de los 13 pacientes con un índice RAST de clase 3 o superior. Así pues, se planteó que esta reactividad cruzada podría potenciar un síndrome de alergia oral, aunque no se ha descrito [58]. Hace menos tiempo, se identificaron las proteínas de transferencia de lípidos (LTP) rCro s 3.01 y rCro s 3.02 como reactivas al suero de seis individuos alérgicos al azafrán en lo que constituye la primera descripción conocida de LTP en la alergia a especias y demuestra el importante nacimiento de las pruebas diagnósticas de alergia molecular como herramienta útil para evaluar posibles alergias a colorantes o especias [60].

La cúrcuma, un colorante naranja amarillento obtenido del polvo molido de rizomas de la planta *Curcuma longa* descrita por Linneo, es un aditivo colorante no certificado y especia. La curcumina es la responsable del color natural producido [7,69,70]. También está marcada como E 100 en Europa, CI n.° 75300, Chemical Abstract Society (CAS) n.° 458-37-7, INS 100(i) y CI amarillo natural 3. La cúrcuma se ha usado durante siglos para potenciar el sabor y resulta prometedora como posible compuesto terapéutico en

múltiples enfermedades, efecto mediado por el descenso en la expresión de NF-κB inducido por los curcuminoides [71]. Ha sido estudiada, junto con el annatto y otros aditivos, en la serie de provocaciones alimentarias orales que resultaron inconcluyentes o cuyo diseño era incorrecto [51-53]. Así pues, no hay indicios de que la cúrcuma cause alergia clínica. No obstante, hay casos que atribuyen dermatitis de contacto alérgicas a esta especia [72]. Siguen apareciendo indicios de que la curcumina no es solo inmunomoduladora por sus propiedades antiinflamatorias, antimieloides, antitumorales y antioxidantes, sino que también protege posiblemente frente a la respuesta alérgica en modelos animales [73,74]. Además, la European Food Safety Authority (EFSA) declaró recientemente que la curcumina no es carcinógena y que su uso en dosis de 3 mg/kg de peso corporal/día no tiene efectos nocivos [75].

Los carotenoides son otro colorante natural amarillo-naranja usado en la mantequilla, el queso, los cereales y otros productos. Derivan de fuentes biológicas o sintéticas. Los carotenoides son precursores de la vitamina A. El colorante natural proviene del caroteno, pero la versión sintética se fabrica a partir de acetona y su estructura química es todo *trans.* El β-caroteno es un isómero del caroteno. Un compuesto relacionado, la cantaxantina, aislada de la seta comestible *Cantharellus cinnabarinus,* es otro compuesto carotenoide usado en alimentos y disponible asimismo como colorante sintético [7,68]. Los carotenoides se denominan también CI 40800 y CAS n.° 514-78-3. Estos colorantes casi nunca han sido implicados en reacciones alérgicas. También se realizaron provocaciones alimentarias orales con β-caroteno en los estudios mencionados en las secciones del annatto y la curcumina que tenían fallos de diseño y resultaron inconcluyentes a la hora de determinar si alguno de los aditivos evaluados, carotenoides incluidos, causaba hipersensibilidad [50-52]. No obstante, hay un caso de 1978 que describe dermatitis atópica, vómitos, cólicos y desasosiego en un lactante cuya dieta contenía gotas de vitamina A y alimentos ricos en β-caroteno. Este autor no pudo demostrar reactividad en las pruebas cutáneas al β-caroteno, pero sí mostró sensibilidad clínica a las gotas de vitamina A mediante una provocación doble ciega. Así pues, en este caso no se demostró el mecanismo de la reactividad al β-caroteno [61]. Un estudio reciente en ratones B10A sensibilizados por vía oral a la ovoalbúmina encontró que una dieta rica en β-caroteno protegía frente al desarrollo de alergia alimentaria (respuesta anafiláctica y desarrollo de IgE) [76].

Las antocianinas son glucósidos de origen vegetal que, combinados, son los responsables del color rojo, azul y morado de frutas, verduras y hortalizas [7,69]. Están relacionadas estrechamente con los flavanoles y se generan en la misma vía de biosíntesis de flavonoides [77]. El extracto de color de uva y el extracto de piel de uva son colorantes con antocianina usados como aditivos no certificados; ambos se sirven en forma de solución acuosa y polvo soluble en agua [69]. También se denominan INS 163 (ii). El extracto de color de uva se produce a partir de uvas Concord y es muy similar al zumo de uva, con diferencias, no obstante, en su proporción de antocianinas, tartratos, malatos,

azúcares y minerales. El colorante soluble en agua deriva de 3-mono- y 3,5 diglucósidos de malvidina, delfinidina, cianidina y sus derivados acilados. El extracto de piel de uva se consigue mediante la infusión (extracción acuosa) de hollejos de uva frescos y sin semillas que constituyen el residuo tras el prensado de las uvas para obtener vino o zumo. También en este su caso su composición es similar a la del zumo de uva, pero con proporciones diferentes [7,69,70]. Tanto el extracto de piel como el de color de uva son muy caros de producir, porque el colorante se encuentra en cantidades minúsculas en la mayoría de las flores, frutas, verduras y hortalizas (780-5.000 ppm) y es difícil extraerlo. También hay antocianinas en el maíz morado, la zanahoria negra, la fruta de la pasión y otras frutas exóticas. La mayor parte del colorante comercial proviene de las uvas o la col lombarda [70]. Internacionalmente, este colorante se conoce como E163 (Europa), cianidina, delfinidina, malvidina, pelargonidina, peonidina y petunidina.

El extracto de color de uva se usa en alimentos sólidos. El extracto de piel de uva se emplea en bebidas carbonatadas, refrescos, bases para bebidas y alcohol; además, ambas formas se encuentran en las cerezas usadas en helado y yogur, rellenos de fruta y golosinas/repostería [54]. Hasta la fecha no hay casos descritos de alergia al extracto de piel o color de uva. Aunque son infrecuentes, existen varios casos descritos y una serie de reacciones alérgicas provocadas por uva y productos de la uva (vino), desde anafilaxia y síndrome de alergia oral a anafilaxia provocada por ejercicio [63,64,78-93]. Un grupo encontró una tendencia a la variante HLA-DR11 en 9 de 11 pacientes, y describió además una extensa reactividad cruzada con otras frutas (manzanas, cerezas, melocotones) [63,64]. Los datos de un estudio apuntaron que los productos de la uva podrían tener un alérgeno común en las endoquitinasas 4A y B, que son proteínas de transferencia de lípidos [62]. Desconocemos si esta proteína se encuentra en el extracto de color o de zumo de uva, pero podría ser un alérgeno posible en personas susceptibles si estuviera presente en los extractos [62,64].

El pimentón es un polvo dulce rojo oscuro obtenido a partir de las vainas desecadas y molidas del pimiento *Capsicum annuum.* La oleorresina de pimentón recibe su color principalmente de la capsantina y la capsorrubina, entre otros componentes. Están designados como CAS n.° 68917-78-2 e INS 160c. El pimentón y la oleorresina de pimentón se usan como colorantes y especias en productos enlatados, aceites vegetales, carnes procesadas, aliños de ensaladas, cubiertas de tentempiés, aceite de maíz, queso y repostería [3]. Ninguno de ellos está permitido en cosméticos ni fármacos [94,95]. El *Capsicum annuum* contiene una profilina, Cap a 2, y el polen de esta planta también ha demostrado que sensibiliza a trabajadores hortícolas y provoca reacciones mediadas por IgE [65-67,96-98]. En concreto, el fraccionamiento del pimentón mediante SDS-PAGE y los análisis de inmunotransferencia de sueros revelaron unión a bandas de proteínas de 30 y 60 kDa [66]. Además, ciertas especies de pimiento expresan Bet v 1 y homólogos de profilina, y una proteína P23 relacionada con la patogenia, que pueden ser esenciales para la

unión de IgE [65,99]. A pesar de la presencia de homólogos de profilina y Bet v 1, y los datos a favor de la implicación de *Capsicum annuum* en el síndrome de látex-fruta, no hay reacciones descritas atribuidas específicamente al uso del pimentón como colorante [96]. Esto se debe probablemente a que la capacidad de unión a IgE del homólogo de Bet v 1 y la profilina se destruye en el procesamiento del colorante/especia, aunque se ha demostrado que P23 sí sobrevive [99]. En próximas secciones del capítulo nos ocuparemos de su capacidad alérgena.

El polvo de remolacha (CAS n.° 7659-95-2, INS 162, rojo remolacha, betanina), el aceite de zanahoria y la harina de semilla de algodón cocinada, parcialmente desengrasada y tostada no han sido implicados en la génesis de alergia clínica cuando se emplean como colorantes. La semilla de algodón ha mostrado homología a Jug r 1 y Jug r 2 en la nuez [71,100,101]. Ha causado anafilaxias como tal, pero el colorante derivado de ella, no [102-104]. El polvo de remolacha (colorante base del zumo de remolacha) se usa en preparados de fruta, condimentos, lácteos, salsas, rellenos y golosinas. El aceite de zanahoria se ha empleado en salsas, aliños de ensalada, aderezos de carne, pasta, margarina y otros alimentos. Además, el dióxido de titanio (CAS n.° 13463-67-7, CI 77891, INS 171, CI pigmento blanco 6) es también un colorante no certificado de uso alimentario, por ejemplo, en repostería, coberturas, queso, y también medicamentos y cosméticos. Está restringido al 1% del total del peso del producto. No hay alergias descritas con su uso como colorante [3].

Saborizantes alimentarios

Los saborizantes alimentarios son un grupo heterogéneo de complementos añadidos en pequeñas cantidades a los alimentos para potenciar su sabor y calidad. Los saborizantes no son ingredientes primarios, porque están presentes en una cantidad minúscula comparados con los ingredientes principales. Pueden ser sintéticos (artificiales), naturales y derivados de productos naturales. Se cree que el proceso de fabricación reduce el contenido en proteínas de los saborizantes naturales, ya que las proteínas se separan de las moléculas responsables del sabor, y así pues, cabría esperar por lo general que su capacidad alérgena se redujera. Sin embargo, muchos compuestos originales de los que derivan estos sabores artificiales pueden ser alérgenos [105]. Los saborizantes artificiales, productos sintetizados a partir de alcoholes aromáticos o terpenos, se usan de forma individual o combinados para imitar los sabores naturales [106]. La incidencia global de alergia atribuida a saborizantes alimentarios es baja, y se trata de episodios infrecuentes, pero se han descrito casos de hipersensibilidad tipo I y IV [105].

Sabor y gusto tienen una bioquímica y neuropropiocepción únicas. La percepción del sabor es una aferencia sensitiva multifactorial que se integra en una experiencia global exclusiva [107,108]. Nos permite apreciar plenamente los alimentos y al mismo tiempo sirve de sistema de alerta ante toxinas, desperdicios, humo y otras experiencias indeseables [109]. Este sentido se ha conservado a lo largo de nuestra evolución [110]. El gusto actúa como desencadenante retrógrado de secreciones digestivas [109]. Los corpúsculos gustativos están situados en zonas específicas de la lengua, paladar, faringe, laringe, epiglotis, úvula y esófago proximal. Requieren una secreción continua de saliva para mantener la percepción óptima del sabor [109]. Los pares craneales VII, IX y X participan en la recepción y transmisión de señales procedentes de los receptores gustativos localizados en los corpúsculos al ser estos estimulados por moléculas de alimento [109]. Este proceso se transmite desde los receptores a través de canales iónicos selectivos, receptores específicos de estructura y vías acopladas a proteínas G. Las señales se procesan finalmente en los núcleos de los pares craneales VII, IX y X situados en el tronco del encéfalo, y las tasas relativas de señalización de estos pares se interpretan como un sabor concreto en el encéfalo [110,111].

Por lo general, se plantea que los componentes del sabor son proteínas de bajo peso molecular, y en consecuencia demasiado pequeñas para ser consideradas alérgenos. Con frecuencia se cree que se trata de compuestos volátiles [105]. Muchos sabores naturales que encontramos son el producto final de reacciones químicas que modifican la estructura original para llegar a la molécula responsable del sabor. Estas pueden consistir en calentamiento, fermentación, destilación, concentración o microencapsulación. El producto final se convierte en una forma distinta, como esencia, polvo, cristal o emulsión. Los sabores artificiales suelen tener una estructura similar al

componente natural, pero no están relacionados con este; sin embargo, confieren el mismo sabor al consumirlos [105]. Si un compuesto original es alérgeno, hay una posibilidad clara de que el derivado también lo sea. Aunque el procesamiento separa con bastante frecuencia el saborizante volátil de las proteínas, es posible que exista cierta contaminación por alérgenos proteicos. A pesar de sus pequeños tamaños moleculares, las partículas pueden llegar a ser alérgenas como haptenos. Esto es típico de las reacciones de tipo IV, observadas cuando el alimento contacta con la mucosa durante un tiempo prolongado. También sería una vía de sensibilización para reacciones de tipo I. Muchas reacciones atribuidas a saborizantes aparecen en pacientes con exposición laboral continua a altas concentraciones [105].

Regulaciones y definiciones

Los saborizantes son aditivos alimentarios regulados por la FDA en EE. UU. en la Food, Drug and Cosmetic Act, CFR, título 21, parte 101, párrafo 101.22 [41]. Todos los ingredientes de alimentos comercializados deben figurar en la etiqueta del envase, en orden descendente según la cantidad presente en el producto. A diferencia de los colorantes, los saborizantes pueden agruparse en la etiqueta bajo el término de «saborizantes artificiales y naturales» y no tienen que declararse individualmente [41]. Esta diferencia con las regulaciones de los colorantes tenía inicialmente como objetivo proteger a las compañías de mercado para que conservaran sus secretos comerciales (p. ej., la fórmula de la Coca-Cola®) [105]. Hay varias excepciones de este requisito para aquellos ingredientes que se conoce o acepta por lo general que causan reacciones, como los sulfitos [112]. No obstante, muchos alérgenos siguen sin declararse [105]. Esto resulta problemático a los pacientes desprevenidos.

Los saborizantes derivados de alérgenos conocidos han producido reacciones como alérgenos «escondidos». Los alérgenos «escondidos» no están tan escondidos en la etiqueta como disfrazados con sus nombres químicos auténticos. Un ejemplo es la leche, que a menudo se designa con los términos de caseína, una proteína de la leche o, cuando se degrada aún más, caseinato sódico hidrolizado, un saborizante natural derivado de la leche que conserva su capacidad antigénica [113]. Antes de 2006 se permitía que los derivados de proteínas figuraran crípticamente en las etiquetas como su producto de degradación química, o si eran saborizantes naturales no tenían que constar específicamente en absoluto. La Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act de 2004 (FALCPA) obliga actualmente desde el 1 de enero de 2006 a que todos los productos que contengan los «ocho frecuentes» alérgenos proteicos (leche, huevo, pescado, crustáceos y mariscos, frutos secos, cacahuetes, trigo y soja) declaren explícitamente estos productos en la lista de ingredientes por su nombre vulgar (p. ej., contiene leche o soja) [114]. Esta medida tiene como fin que los pacientes sean capaces de identificar claramente posibles alérgenos en el etiquetado. Se eligieron estos alérgenos porque causan cerca del 90% de las alergias alimentarias. Sin embargo, en

casos de contaminación en fábrica, por ejemplo, por polvo ambiental o el uso de la misma cinta transportadora para distintos productos, no hay obligación de incluir frases como «puede contener…» en las etiquetas. Muchos productos sí muestran esas frases, pero es completamente voluntario en el momento actual [115]. Investigaciones recientes han indicado que esas declaraciones de advertencia son ignoradas a menudo por las personas con alergias alimentarias cuando no indican específicamente la presencia patente de un ingrediente concreto [116-118].

La definición actual de especia, en el CFR estadounidense, es «cualquier sustancia aromática en forma íntegra, troceada o molida, excepto aquellas sustancias consideradas tradicionalmente alimentos… cuya función importante en los alimentos es servir de aderezo en vez de nutrición; que hace honor a su nombre; y de la que no se ha eliminado ningún aceite volátil ni otros principios saborizantes» [41]. Las especias constituyen una categoría especial de saborizantes, ya que derivan exclusivamente de vegetales. Así pues, albergan potencialmente capacidad antigénica. A menudo se usan como ingredientes y aditivos a la vez. Las especias que son también colorantes naturales pueden designarse en la etiqueta como «especias y colorantes» (p. ej., pimentón, cúrcuma, azafrán). También es posible que estén designadas por especias, o la especia concreta si así se desea. «Las sustancias obtenidas mediante troceado, molienda, desecado, reducción a pulpa o procesamientos similares del tejido derivado de frutas, verduras, hortalizas, carnes, pescado o aves [...] se consideran por lo general [...] alimentos en vez de saborizantes y deberían declararse por su nombre vulgar, lo que significa que el polvo de ajo tiene que figurar como tal en el etiquetado» [41].

De la prevalencia de alergias alimentarias del 2% estimada internacionalmente, las especias representan el 2% del total [99]. Se han descrito anafilaxias, asma y dermatitis de contacto causadas por especias [72,99]. Además, el hecho de que el uso de ciertas especias está determinado por las preferencias dietéticas culturales y regionales confunde aún más los datos de prevalencia [99,119]. Es posible que la prevalencia de alergia a especias también esté influida por la exposición laboral, que conduce a una mayor sensibilización, como se ha observado en trabajadores del azafrán y pimiento [58,120,121]. Puesto que las especias son saborizantes, están presentes en cantidades minúsculas comparadas con los demás ingredientes, pero sabemos que causan alergia incluso en las dosis bajas empleadas típicamente. Hay cierta duda sobre si existe un efecto umbral por debajo del cual no puede producirse alergia porque las concentraciones relativas de especias en el alimento son bajas [99]. No obstante, la European Food Safety Authority (EFSA) emitió una declaración en 2004 en la que reseñaba que no había logrado encontrar indicios suficientes para establecer esos umbrales de ingesta para las especias presentes en la lista de alérgenos alimentarios [122]. Como las especias también se utilizan para dar sabor a otros productos comerciales aparte de alimentos comestibles, ha habido casos de reacciones atribuidas a las especias contenidas en cosméticos, dentífricos, fragancias y

aceites de masaje [123-133].

Las especias picantes poseen propiedades únicas que las hacen más susceptibles de provocar alergia. La piperina, de la pimienta negra, es capaz de producir una tumefacción local como medio de inhibir el transporte paracelular. Es posible que el chile aumente su propio transporte paracelular a través del epitelio. Aunque se le han atribuido rinitis laborales, la capsaicina se está investigando actualmente como tratamiento de la rinitis no alérgica, y en una provocación doble ciega controlada con placebo demostró mejorías significativas en 2 semanas respecto a la situación basal en el índice de síntomas nasales totales, congestión nasal, presión de los senos, dolor en los senos y cefalea, comparada con placebo [134,135]. La saponina, presente con frecuencia en las plantas, podría tener un efecto tipo detergente sobre el epitelio gástrico. Por lo general, las especias más picantes son capaces de servir de complementos sensibilizadores promoviendo el transporte de moléculas de 70 kDa o menos, tamaño previamente determinado como relevante para la unión a IgE y sensibilización en la alergia a especias [99].

Como las especias son de origen vegetal, a menudo contienen alérgenos de las plantas madre que podrían sobrevivir al procesamiento, con más frecuencia el alérgeno Bet v 1 y la profilina del polen de abedul [136,137]. En las especias picantes, el proceso de molienda destruye Bet v 1 (y homólogos) y algunas profilinas, pero en la semilla de amapola tostada permanecen intactos [138-141]. Las proteínas de las familias *Apiaceae* y *Solanaceae* tienden a permanecer estables con distintas técnicas de procesamiento, incluidos el tostado, la molienda o incluso el cocinado, y aumentan su potencial alérgeno en alimentos aderezados con esas especias [99]. En ciertos alimentos liofilizados se demostró que la congelación aumentaba la potencia de las PIE [55]. Hay una extensa reactividad cruzada en el síndrome de polen oral (síndrome de alergia oral), la más conocida con apio-artemisa-abedul-zanahoria, el denominado síndrome de los condimentos [99,136,137]. El síndrome de alergia oral se describe en detalle en otros capítulos del texto. La alergia a especias en estos casos sería secundaria a una sensibilización primaria de alergia al polen [99]. La reactividad cruzada es más fuerte y prevalente cuanto más relacionada esté la especia con el polen primario. Moléculas tales como Bet v 1 (y otros homólogos de RP-10) y profilinas son responsables por lo general de la reactividad cruzada y, por tanto, se puede deducir que la expresión de estas proteínas en las especias es un reflejo de su relevancia funcional en la planta de la que derivan. En el sésamo en concreto, existe una proteína 2S de almacenamiento de semillas, identificada en semillas comestibles y frutos secos, cacahuete incluido, que ha sido identificada como capaz de unirse a la IgE en la mostaza y el sésamo [99]. La mostaza amarilla contiene una globulina 11S (legumina) con homología moderada al cacahuete (Ara h 3), avellana (Cor a 9) y anacardo (Ana o 2) [142]. Otras proteínas vegetales importantes implicadas en la alergia a especias son las proteínas de transferencia de lípidos y las globulinas 7S cupina (vicilinas) [143].

En el estudio de la alergia a especias, la anamnesis es terriblemente importante, ya que las especias son ingredientes minúsculos de los alimentos, y por este motivo tal vez representen una causa menos sencilla de reacción alérgica. De acuerdo con datos de hace tiempo, las pruebas cutáneas, incluido el método de punción sobre punción en ausencia de extractos comerciales, han mostrado más precisión que el análisis RAST de IgE específica, aunque lo más recomendado habitualmente es una estrategia combinada [144-146]. Naturalmente, ciertos ingredientes de especias resultan irritantes aplicados en la piel. En trabajadores de especias se han realizado pruebas de provocación bronquial con cebolla y ajo [147]. Un autor describió el uso de la prueba de liberación de histamina de leucocitos con varias especias distintas [148]. También se ha publicado una provocación con ejercicio para un caso de anafilaxia provocada por ejercicio dependiente de alimentos atribuible al apio [149]. Además, como sucedía en los colorantes, hay un caso relacionado con un producto farmacéutico, de anafilaxia atribuida al anís estrellado presente en oseltamivir, en un paciente con sensibilidad a este producto (tabla 34.5) [346].

Tabla 34.5

Reacciones alérgicas descritas a especias.

Especie	Familia	Alergia	IgE específica	Homólogo de Bet v 1	Homólogo de profilina	Otras proteínas	Referencias
Ajo	*Alliaceae*	Dermatitis de contacto, broncoespasmo, rinitis, anafilaxia	10, 12, 20, 31-60, 40, 42, 54, 56 kDa (alérgeno)	No	No		[211,223-250]
Albahaca	*Lamiaceae*	Dermatitis de contacto	PIE, IgEesp	No	No		[136,158,160-162]
Alholva	*Fabaceae*	Anafilaxia, urticaria	PIE, IgEesp, 20-36 kDa, 50-66 kDa, 74 kDa; varias bandas menores de 14, 43 y 88 kDa	Tri f 4		Albúmina 2 S (Tri f 2), vicilina 7 S (Tri f 1), leguminа 11 S (Tri f 3)	[219-222]
Anís	*Apiaceae*	Rinoconjuntivitis, anafilaxia, angioedema	PIE, 12, 12,9-13,7, 15-17,5, 20, 33, 34, 35, 37, 39, 40, 42, 48, 50-70 kDa	Pim a 1	Pim a 2		[139,149,151-159]
Anís estrellado	*Alliaceae*	Dermatitis de contacto	No	No	No		[336,337]
Apio	*Apiaceae*	Anafilaxia, SAB, anafilaxia alimentaria provocada por el ejercicio	PIE, 30-70 kDa, incluida 55/58 kDa (Apig 5)	Apig 1	Apig 4		[172-177]
Azafrán	*Iridaceae*	Anafilaxia, broncoespasmo, rinoconjuntivitis	21 kDa (Cro s 1); nCro s 3.01, nCro s 3.02	No	No	nCro s 3.01 y 3.02 son LTP de la familia de la perilamina con homología con Pru p 3	[58-60,105,251]
Canela	*Cinnamomum*	Broncoespasmo, rinoconjuntivitis, dermatitis de contacto, estomatitis, hipersensibilidad de tipo IV	No	No	No		[97,130,132,150, 151,160,164, 167-169, 179-196]
Cardamomo	*Zingiberaceae*	Dermatitis	PIE	No	No		[167,168]
Cayena	*Solanaceae*	Dermatitis atópica, broncoespasmo	PIE, IgEesp	No	No		[145,146,166,169-171]
Cebolla	*Alliaceae*	Anafilaxia, broncoespasmo, dermatitis de contacto, rinoconjuntivitis, urticaria	PIE, IgEesp, 12, 15, 43 kDa	No	No	Transferasa de lípidos de 15 kDa	[202,231,242,262-272]
Cebollino	*Alliaceae*	Dermatitis de contacto		No	No		[178]
Chile	*Solanaceae*	Dermatitis atópica, broncoespasmo	No	No	V. pimentón		[145,146,166,169-171]
Cilantro	*Apiaceae*	Broncoespasmo, anafilaxia, dermatitis de contacto	PIE, IgEesp, prueba de activación de basófilos, 12, 20, 21, 33, 34, 35, 37, 39, 40, 42, 34, 35, 37, 39, 40, 42, 48, ~ 70 kDa	Cor s 1	Cor s 2		[97,139,140,145, 146,151,160,169,196-202]
Clavo	*Myrtaceae*	Dermatitis de contacto	No	No	No		[97,132,150,192,194,195]
Comino	*Apiaceae*	Anafilaxia, dermatitis de contacto	20, 33, 34, 37, 39, 42, 48, ~ 70 kDa	Cum c 1	Cum c 2		[139,151,152,196,203]
Cúrcuma	*Zingiberaceae*	Broncoespasmo,	No	No	No		[105,160,340-343]

		dermatitis de contacto					
Curry	*Umbelliferae* y otras	Anafilaxia, urticaria/prurito	PIE, IgE*esp*, 30, 90 kDa	NA	NA		[202,204-206]
Eneldo	*Apiaceae*	Anafilaxia, urticaria de contacto	12, 21, 35, 40 kDa	No	No		[151,154,207-210]
Estragón	*Asteraceae*	Edema sublingüístico	28-46, 60 kDa en artemisia relacionada (*Artemisia vulgaris*)	No	No		[334,338]
Hierba aromática	*Lamiaceae*	Broncoespasmo	PIE	No	No		[166]
Hinojo	*Apiaceae*	Rinoconjuntivitis, broncoespasmo, dermatitis atópica	20, 33, 34, 37, 39, 42, 48, 50-70, 65, 75 kDa	Foe v 1	Foe v 2		[139,151,153,171, 196,211-218]
Jalapeño	*Solanaceae*	Igual que el chile	No	No	No		[145,146,166,169-171]
Jengibre	*Zingiberaceae*	Dermatitis de contacto, broncoespasmo	14, 23, 34 kDa	No	No		[150,160,169,196, 198,251]
Laurel	*Lauraceae*	Dermatitis de contacto, dermatitis peribucal, asma	PIE, IgE*esp*	No	No		[163-166]
Levístico	*Apiaceae*		No	No	No		No
Macis	*Myristicaceae*	Broncoespasmo, dermatitis de contacto	V. nuez moscada	No	No		[97,160,163,166, 168,169,173-175, 251-254]
Mejorana	*Lamiaceae*	Dermatitis atópica, dermatitis peribucal	PIE, IgE*esp*				[162,164,255,256]
Menta	*Lamiaceae*	Alergia de contacto, reacciones anafilactoides, estomatitis	PIE	No	No		[129,162,169,202,294-299]
Mostaza	*Myrtaceae*	Anafilaxia, hipersensibilidad de tipo IV, urticaria de contacto, síndrome de alergia bucal, asma	PIE, IgE*esp*	No	No	Proteínas de depósito de semillas de 14 kDa (Bra j 1, Sina 1); 20, 30-40, 50 kDa globulinas 11 S Sina 2 en semillas de mostaza amarilla	[101,142,146,198,257-261]
Nuez moscada	*Myristicaceae*	Broncoespasmo, dermatitis de contacto	PIE, IgE*esp*, prueba de liberación de histamina	No	No		[97,160,163,166,168, 169,173-175, 251-254]
Orégano	*Lamiaceae*	Reacciones sistémicas	PIE, IgE	No	No		[160,162,166,256]
Perejil	*Apiaceae*	Angioedema, urticaria	No	Pet c 1	Pet c 2		[212,262,284-287]
Perifollo	*Apiaceae*		No	No	No		No
Pimentón	*Solanaceae*	Urticaria de contacto, rinoconjuntivitis (rinitis laboral descrita por capsaicina)	10, 17, 23, (Cap a 1 w = tipo osmotina), 24, 28, 29, 30, 32, 36, 40, 46, 69 kDa	No	Cap a 2		[65,66,97,120,121,135, 146,163,169,198,273-283]
Pimienta	*Piperaceae*	Anafilaxia, broncoespasmo, dermatitis de contacto	PIE, 11 β, 13 β, 14, 25, 28 (GLP), 30, 35, 40, 60 kDa	No	No		[65,97,145,163,167,169,196,197,275,276,278,281-283,288-292]
Pimienta inglesa	*Myrtaceae*	Dermatitis de contacto	No	No	No		[132,150]
Pimienta roja	*Anacardiaceae*	Dermatitis atópica (contiene)	No	No	No		[293]
Romero	*Lamiaceae*	Broncoespasmo, dermatitis de contacto	PIE, IgE*esp*	No	No		[166,307,308]

Salvia	*Lamiaceae*	Broncoespasmo, dermatitis de contacto	PIE	No	No		[160,162,309-311]
Semillas de algarrobo	*Apiaceae*	Rinoconjuntivitis, digestiva	20, 33, 34, 37, 39, 42, 48 kDa	No	No		[151]
Semillas de amapola	*Papaveraceae*	Anafilaxia, anafilaxia provocada por ejercicio	5, 20, 25, 30, 34, 40, 45 kDa	No	No		[138,141,300-306]
Semillas de sésamo	*Pedaliaceae*	Anafilaxia, broncoespasmo, rinitis, urticaria	10, 12, 14, 15-20, 15 (Ses i 5, oleosina), 17 (Ses i 4, oleosina), 25, 29, 32, 34, 45 (Ses i 3, globulina tipo vicilina), 45, 52, 30-67, 78 kDa, Ses i 4, Ses i 5	No	No	Proteínas de depósito de semillas de 7 (Ses i 2 25), 9 kDa (Ses i 1 25)	[279,300,312-335]
Tomillo	*Lamiaceae*	Broncoespasmo, dermatitis atópica, reacciones sistémicas	PIE, IgEesp	No	No		[162,166,255,339]
Vainilla	*Orchidaceae*	Dermatitis atópica, dermatitis de contacto	No	No	No		[128,131,193-195,344,345]

IgEesp, IgE específica sérica (p. ej., ImmunoCAP, RAST); kDa, kilodalton; LTP, proteína de transferencia de lípidos; PIE, prueba intraepidérmica; r, recombinante.

Resumen

Los colorantes y saborizantes alimentarios son un grupo heterogéneo de compuestos que a menudo derivan de alérgenos potenciales. A pesar del procesamiento, en la bibliografía médica están descritos epítopos alérgenos o haptenos reconocidos por IgE específica o causantes de reacciones de tipo IV. Aunque la prevalencia global de reacciones atribuibles a saborizantes y colorantes alimentarios es desconocida, se cree que es baja. A pesar de la legislación reciente que obliga a la designación de carmín/extracto de cochinilla por su nombre en las etiquetas de productos, las regulaciones actuales sobre el etiquetado siguen haciendo que la identificación de otros posibles alérgenos de colorantes y saborizantes alimentarios sea un proceso frustrante para las personas susceptibles.

Bibliografía

1. Barrows JN, Lipman AL, Bailey CJ. Color additives: FDA's regulatory process and historical perspectives. *Food Saf Mag* 2003; October/November issue. Reprinted on FDA/CSFAN. Available at http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/uc (Last accessed July 13, 2013).
2. United States Food and Drug Administration/International Food Information Council Brochure. Food color facts. January 1992 and January 1993. Available at http://www.healthyschools.org/documents/food_dyes-CEH_2-09.pdf. (Last accessed July 13, 2013).
3. Hallagan JB, Allen DC, Borzelleca JF. The safety and regulatory status of food, drug and cosmetics colour additives exempt from certification. *Food Chem Toxicol*. 1995;33:515–528.
4. Denner WHB. Colorings and preservatives in food. *Hum Nutr Appl Nutr*. 1984;38A:435–449.
5. United States Department of Health & Human Services, United States Food & Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food Ingredients and Packing. Summary of color additives listed for use in the United States in foods, drugs, cosmetics, and medical devices, November 2004 (updated 3/10/2006). Available at http://www.fda.gov/forindustry/coloradditives/coloradditiveinventori (Last accessed July 13, 2013).
6. Color Additive Amendments of 1960, Public Law 86-618, 74 Stat. 397.
7. Lucas CD, Hallagan JB, Taylor SL. The role of natural color additives in food allergy. *Adv Food Nutr Res*. 2001;43:195–216.
8. 21 CFR parts 73 and 74.(April 1, 2006).
9. 21 CFR § 101.22.(April 1, 2006).
10. 71 FR § 19, 4839-4851.(January 30, 2006).
11. 71 FR 208.(January 5, 2009).
12. Chung K, Baker JR, Baldwin JL, et al. Identification of carmine allergens among three carmine allergy patients. *Allergy*. 2001;56:73–77.
13. Ferrer A, Marco FM, Andreu C, et al. Occupational asthma to carmine in a butcher: analysis of the literature on allergy to carmine. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;158:243–250.
14. Acero S, Tabar AI, Alvarez MJ, et al. Occupational asthma and food allergy due to carmine. *Allergy*. 1998;53:897–901.
15. Lizaso MT, Moneo I, Garcia BE, et al. Identification of allergens involved in occupational asthma due to carmine dye. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;84:549–552.
16. Anibarro B, Seoane J, Vila C, et al. Occupational asthma induced by carmine among butchers. *Int Occup Med Environ Health*.

2003;16:133–137.
17. Yamakawa Y, Hiroyuki H, Yamakawa T, et al. Cochineal extract-induced immediate allergy. (Letter to the Editor). *J Dermatol*. 2009;36:72–74.
18. Ohigaya Y, Arakawa F, Akiyama H, et al. Molecular cloning, expression, and characterization of a major 38-kd cochineal allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:1157–1162.
19. Docket Number 98P-0724. Petition to the United States Food and Drug Administration, Center for Science in the Public Interest, August 24, 1998. Available at http://www.cspinet.org. (Last accessed July 13, 2013).
20. Taylor SL, Dormedy ES. Flavorings and colorings. *Allergy*. 1998;53(Suppl 46):80–82.
21. Dweck AC. Natural ingredients for colouring and styling. *Int J Cosmet Sci*. 2002;24:1–16.
22. Baldwin J, Chou A, Solomon WR. Popsicle-induced anaphylaxis due to carmine dye allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;79:415–419.
23. Donkin RA. *Spanish Red: An Ethnogeographical Study of Cochineal and the Opuntia Cactus*, 67. American Philosophical Society; 1977: part 5.
24. 21 CFR § 73.111.(April 1, 2006).
25. 21 CFR § 73.2087.(April 1, 2006).
26. 21 CFR § 701.3.(April 1, 2006).
27. Sarkany I, Meara R, Everall J. Cheilitis due to carmine in lip salve. *Trans Ann Rep St John's Hosp Dermatol Soc*. 1961;46:39.
28. Burge PS, O'Brien M, Harries MG, et al. Occupational asthma due to inhaled carmine. *Clin Allergy*. 1979;9:185–189.
29. Park GR. Anaphylactic shock resulting from casualty simulation. A case report. *J R Army Med Corps*. 1981;127:85–86.
30. Tenebene A, Bessot JC, Lenz D, et al. Asthme profesionnel au carmine de cochenille. *Arch Mal Prof*. 1987;48:569–571.
31. Quierce S, Cuevas M, Olaguibel JM, et al. Occupational asthma and immunologic responses induced by inhaled carmine among employees at a factory making natural dyes. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93:44–52.
32. Kagi MK, Wuthrich B, Johansson SG. Campari-orange anaphylaxis due to carmine allergy. *Lancet*. 1994;344:60–61.
33. Beaudouin E, Kanny G, Lambert H, et al. Food anaphylaxis following ingestion of carmine. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995;74:427–430.
34. Stücker W, Roggembuck D, von Kirchbach G. Schweres asthma nach berflicher exposition gegenüber dem lebensmittelfarbstoff kochenille/karmin. *Allegro J*. 1996;5:143–146.
35. Wuthrich B, Kagi M, Stucker W. Anaphylaxis reactions to ingested carmine (E120). *Allergy*. 1997;52:1133–1137.
36. Dicello MC, Myc A, Baker Jr JR, et al. Anaphylaxis after ingestion of carmine colored foods: two case reports and a review of the literature.

Allergy Asthma Proc. 1999;20(6):377–382.
37. Tabar AI, Alvarez MJ, Acero S, et al. Carmine (E 120) induced occupational asthma revisited. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:415–419.
38. Greenhawt MJ, McMorris MS, Baldwin JL. Carmine dye hypersensitivity masquerading as azithromycin hypersensitivity. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30:95–101.
39. Shaw DW. Allergic contact dermatitis from carmine. *Dermatitis*. 2008;20:292–295.
40. Greenhawt MJ, Baldwin JL. Carmine dye and cochineal extract: hidden allergens no more (perspectives). *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103:73–75.
41. 21 CFR § 101.22.(April 1, 2006).
42. 21 CFR § 201.1.(April 1, 2006).
43. 77 FR 22485.(April 16, 2011).
44. Galindo-Cuspinera V, Lubran MB, Rankin SA. Comparison of volatile compounds in water- and oil-soluble annatto (Bixa orellana L) extracts. *J Agric Food Chem*. 2002;50:2010–2015.
45. Giuliano G, Rosati C, Bramley PM. To dye or not to dye: biochemistry of annatto unveiled. *Trends Biochem*. 2003;21(12):513–516.
46. 9 CFR § 424.21.(January 1, 2006).
47. 21 CFR § 73.3.(April 1, 2006).
48. Young E, Patel S, Stoneham M, et al. The prevalence of reaction to food additives in a survey population. *J R Coll Physicians Lond*. 1987;21:241–247.
49. Mikkelsen H, Larsen JC, Tarding F. Hypersensitivity reactions to food colors with special reference to the natural color annatto extract. *Arch Toxicol Suppl*. 1978;(Suppl 1):141–143.
50. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol*. 1981;104:369–381.
51. Fuglsang G, Madsen C, Saval P, et al. Prevalence of intolerance to food additives among Danish school children. *Pediatr Allergy Immunol*. 1993;4:123–129.
52. Fuglsang G, Madsen C, Halken S, et al. Adverse reactions to food additives in children with atopic symptoms. *Allergy*. 1994;49:31–37.
53. Veien NK, Hattel T, Justesen O, et al. Oral challenge with food additives. *Contact Dermat*. 1987;17:100–103.
54. Nish W, Whisman B, Goetz D, et al. Anaphylaxis to annatto dye: a case report. *Ann Allergy*. 1991;61:47–52.
55. Van Assendelft AHW. Bronchospasm induced by vanilla and lactose. *Eur J Respir Dis*. 1984;65:468–472.
56. Auttachoat W, Germolec DR, Smith MJ, et al. Contact sensitizing potential of annatto extract and its two primary color components, cis-bixin and norbixin, in female BALB/c mice. *Food Chem Toxicol*. 2011;49:2638–2644.

57. Ebo DG, Ingelbrecht S, Bridts CH, et al. Allergy for cheese: evidence for an IgE-mediated reaction from the natural dye annatto. *Allergy*. 2009;64:1554–1561.
58. Feo F, Martinez J, Martinez A, et al. Occupational allergy in saffron workers. *Allergy*. 1997;52(6):633–641.
59. Wuthrich B, Schmid-Grendelmeyer P, Lundberg M. Anaphylaxis to saffron. *Allergy*. 1997;52:476–477.
60. Gomez-Gomez L, Feo-Brito F, Rubia-Moraga A, et al. Involvement of lipid transfer proteins in saffron hypersensitivity: molecular cloning of the potential allergens. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20:407–412.
61. Greenbaum J, Vitamin. A sensitivity. *Ann Allergy*. 1979;43:98–99.
62. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, et al. Identification of grape and wine allergens as an endochitinase 4, a lipid-transfer protein, and a thaumatin. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2):350–359.
63. Kalogeromitros DC, Makris MP, Gregoriou SG, et al. Sensitization to other foods in subjects with reported allergy to grapes. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27:68–71.
64. Kalogeromitros DC, Makris MP, Gregoriou SG, et al. Grape anaphylaxis: a study of 11 adult onset cases. *Allergy Asthma Proc*. 2005;26:53–58.
65. Jensen-Jarolim E, Santner B, Leitner A, et al. Bell peppers (Capsicum annuum) express allergens (profilin, pathogenesis-related protein P23 and Bet v 1) depending on the horticultural strain. *Int Arch Allergy Immunol*. 1998;116:103–109.
66. van Toorenenbergen AW, Waanders J, Gerth Van Wijk R, et al. Immunoblot analysis of IgE-binding antigens in paprika and tomato pollen. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;122:246–250.
67. Willerroider M, Fuchs H, Ballmer-Weber BK, et al. Cloning and molecular and immunological characterisation of two new food allergens, Cap a 2 and Lyc e 1, profilins from bell pepper (Capsicum annuum) and tomato (Lycopersicon esculentum). *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;131:245–255.
68. Farrell KT, Spices. *Condiments and Seasoning*. New York: Van Nostrand Reinhold; 1985.
69. Marmion DM. Handbook of US Colorants: Foods, Drugs. 3rd edn Cosmetics and Medical Devices. New York: John Wiley & Sons, Inc; 1991.
70. *Natural Colors (Brochure)*. Warner Jenkinson; 1999.
71. Aggarwal BB, Shishodia S. Suppression of the nuclear factor-kappaB activation pathway by spice-derived phytochemicals: reasoning for seasoning. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1030:434–441.
72. Brancaccio RR, Alvarez MS. Contact allergy to food. *Dermatol Therapy*. 2004;17:302–313.
73. Kurup VP, Barios CS. Immunomodulatory effects of curcumin in

allergy. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52:1031–1039.
74. Srivastava RM, Singh S, Dubey SK, et al. Immunomodulatory and therapeutic activity of curcumin. *Int Immunopharmacol*. 2011;11:331–341.
75. European Food Safety Authority Scientific opinion on the re-evaluation of curcumin (E100) as a food additive. *EFSA J*. 2010;8:1679.
76. Sato Y, Akiyama H, Matsuoka H, et al. Dietary carotenoids inhibit oral sensitization and the development of food allergy. *J Agric Food Chem*. 2010;58:7180–7186.
77. Mattivi F, Guzzon R, Vrhovsek U, et al. Metabolite profiling of grape: flavonols and anthocyanins. *J Agric Food Chem*. 2006;54:7692–7702.
78. Eyermann CH. Allergic purpura. *South Med J*. 1935;28:341–345.
79. Kahn IS. Fruit sensitivity. *South Med J*. 1942;35:858–859.
80. Tuft L, Blumstein G. Studies in food allergy II, sensitization to fresh fruits: clinical and experimental observations. *J Allergy*. 1942;13:574–581.
81. Frankland AW, Aalberse RC. Silver birch (Betula) pollen allergy and fresh fruit allergy. *Clin Ecol*. 1987;5:55–58.
82. Kivity S, Sneh E, Greif J, et al. The effect of food and exercise on the skin response to compound 40/80 in patients with food-associated exercise-induced urticaria-angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;81:1155–1158.
83. Ortolani C, Ispano M, Pastorello E, et al. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy*. 1988;61:47–52.
84. David TJ. Anaphylactic shock during elimination diets for severe atopic eczema. *Arch Dis Child*. 1984;59:983–986.
85. Moyer DB. Utility of food challenges in unexplained anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85:272.
86. Dohi M, Suko M, Sugiyama H, et al. Food-dependent, exercise induced anaphylaxis: a study on 11 Japanese cases. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;87:34–40.
87. Esteve P, Vega F, Garcia-Quintero MT, et al. IgE-mediated hypersensitivity to white grape. *Allergy*. 1993;(Suppl I):14–17: 164.
88. Parker SL, Krondl M, Coleman P. Foods perceived by adults as causing adverse reactions. *J Am Diet Assoc*. 1993;93:40–46.
89. Steinman HA, Potter PC. The precipitation of symptoms by common foods in children with atopic dermatitis. *Allergy Proc*. 1994;15:203–210.
90. Garcia-Ortiz JC, Cosmes-Martin P, Lopez-Asunsolo A. Melon sensitivity shares allergens with Plantago and grass pollens. *Allergy*. 1995;50:269–273.
91. Fernandez-Rivas M, Van Ree R, Cuevas M. Allergy to Rosaceae fruits without related pollinosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:728–733.
92. Vaswani SK, Hamilton RG, Carey RN, et al. Anaphylaxis, recurrent urticaria and angioedema from grape hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:S31.

93. Karakaya G, Kalyanev AF. Allergy to grapes [Letter; Comment]. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;84(2):265.
94. 21 CFR § 73.340.(April 1, 2006).
95. 21 CFR § 73.345.(April 1, 2006).
96. Wagner S, Radauer C, Hafner C, et al. Characterization of cross-reactive bell pepper allergens involved in the latex-fruit syndrome. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1739–1746.
97. van den Akker TW, Roesyanto-Mahadi ID, van Toorenenbergen AW, et al. Contact allergy to spices. *Contact Dermat*. 1990;22:267–272.
98. Niinimaki A, Hannuksela M, Makinen-Kiljunen S. Skin prick tests and in vitro immunoassays with native spices and spice extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995;75:280–286.
99. Schöll I, Jensen-Jarolim E. Allergenic potency of spices: hot, medium hot, or very hot. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;135:247–261.
100. Teuber SS, Jarvis KC, Dandekar AM, et al. Identification and cloning of a complementary DNA encoding a vicilin-like proprotein, Jug r 2, from English walnut kernel (Juglans regia), a major food allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:1311–1320.
101. Teuber SS, Dandekar AM, Peterson WR, et al. Cloning and sequencing of a gene encoding a 2S albumin seed storage protein precursor from English walnut (Juglans regia), a major food allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:807–814.

102. O'Neil CE, Lehrer SB. Anaphylaxis apparently caused by a cottonseed-containing candy ingested on a commercial airliner [Letter]. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;84(3):407.
103. Malanin G, Kalimo K. Angioedema and urticaria caused by cottonseed protein in whole-grain bread. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82(2):261–264.
104. Atkins FM, Wilson M, Bock SA. Cottonseed hypersensitivity: new concerns over an old problem. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82(2):242–250.
105. Taylor SL, Dormedy ES. The role of flavoring substances in food allergy and intolerance. *Adv Food Nutr Res*. 1998;42:1–44.
106. Kumar A, Rawlings RD, Beaman DC. The mystery ingredients: sweeteners, flavorings, dyes and preservatives in analgesic/antipyretic, antihistamine/decongestants, cough and cold, antidiarrheal and liquid theophylline preparations. *Pediatrics*. 1993;91:927–933.
107. Small DM, Prescott J. Odor/taste integration and the perception of flavor. *Exp Brain Res*. 2005;166:345–357.
108. Verhagen JV. The neurocognitive bases of human multimodal food perception: consciousness. *Brain Res Rev*. 2006;53:1–16.
109. Bromley SM. Smell and taste disorders: a primary care approach. *Am Fam Physician*. 2000;61:427–436: 438.
110. Cullen MM, Leopold DA. Disorders of smell and taste. *Med Clin North Am*. 1999;83(1):57–74.
111. Bruch RC, Kalinoski DL, Kare MR. Biochemistry of vertebrate olfaction and taste. *Annu Rev Nutr*. 1988;8:21–42.
112. 21 CFR § 101.100.(April 1, 2006).
113. Gern JE, Yank E, Evrard HM, et al. Allergic reactions to milk-contaminated "non-dairy" products. *N Engl J Med*. 1991;324:976–979.
114. Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act of 2004, Pub. L. No. 108-282, 118 Stat. 905.
115. United States Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Nutrition. Guidance for Industry: Questions and Answers Regarding Food Allergens, Including the Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act of 2004 (Edition 4), October 2006. Available at http://www.cfsan.fda.gov/guidance.html. (Last accessed July 13, 2013).
116. Pieretti MM, Chung D, Pacenza R. Audit of manufactured products: use of allergen advisory labels and identification of labeling ambiguities. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:337–341.
117. Barnett J, Muncer K, Leftwich J, et al. Using 'may contain' labeling to inform food choice: a qualitative study of nut allergic consumers. *BMC Public Health*. 2011;11:734–742.
118. Sheth SS, Wasserman S, Kagan R, et al. Role of food labels in

accidental exposures in food-allergic individuals in Canada. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104:60–65.
119. Dalal I, Binson I, Reifen R. Food allergy is a matter of geography after all: sesame as a major cause of severe IgE-mediated food allergic reactions among infants and young children in Israel. *Allergy*. 2002;57:362–365.
120. Groenewoud GC, de Jong NW, van Oorschot-van Nes AJ, et al. Prevalence of occupational allergy to bell pepper pollen in greenhouses in the Netherlands. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:434–440.
121. Vermeulen AM, Groenewoud GC, de Jong NW, et al. Primary sensitization to sweet bell pepper pollen in greenhouse workers with occupational allergy. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1439–1442.
122. European Food Safety Authority, Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies. EFSA provides scientific basis for labeling of food allergens: current evidence does not allow determination of intake thresholds (Press Release). March 25, 2004. (updated July 25, 2006).
123. Fisher AA. Dermatitis due to cinnamon and cinnamicaldehyde. *Curr Contact News*. 1975;16:383–384.
124. Veien NK, Hattel T, Justesen O, et al. Oral challenge with balsam of Peru in patients with eczema: a preliminary study. *Contact Dermat*. 1983;9:75–76.
125. Veien NK, Hattel T, Justesen O, et al. Oral challenge with balsam of Peru. *Contact Dermat*. 1985;12:104–107.
126. Veien NK, Hattel T, Justesen O, et al. Reduction of intake of balsams in patients sensitive to balsam of Peru. *Contact Dermat*. 1985;3:270–273.
127. Spencer LV, Fowler JF. "Thin Mint" cookie dermatitis. *Contact Dermat*. 1988;18(3):185–186.
128. Kanny G, Hatahet R, Moneret-Vautrin DA, et al. Allergy and intolerance to flavouring agents in atopic dermatitis in young children. *Allerg Immunol (Paris)*. 1994;26(6):209–210.
129. Sainio EL, Kanerva L. Contact allergens in toothpastes and a review of their hypersensitivity. *Contact Dermat*. 1995;33:100–105.
130. Sanchez-Perez J, Garcia-Diez A. Occupational allergic contact dermatitis from eugenol, oil of cinnamon and oil of cloves in a physiotherapist. *Contact Dermat*. 1999;41:346–347.
131. Ferguson JE, Beck MH. Contact sensitivity to vanilla in a lip salve. *Contact Dermat*. 1995;33:352.
132. Niinimaki A. Delayed-type allergy to spices. *Contact Dermat*. 1984;11:34–40.
133. Niinimaki A. Double-blind placebo-controlled peroral challenges in patients with delayed-type allergy to balsam of Peru. *Contact Dermat*. 1995;33:78–83.
134. Bernstein JA, Davis BP, Picard JK, et al. A randomized, double-blind,

parallel trial comparing capsaicin nasal spray with placebo in subjects with a significant component of nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107:171–178.
135. Nam Y-H, Jin HJ, Hwang E-K, et al. Occupational rhinitis induced by capsaicin. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4:104–106.
136. Helbling A, Lopez M, Schwartz HJ, et al. Reactivity of carrot-specific IgE antibodies with celery, apiaceous spices, and birch pollen. *Ann Allergy*. 1993;70:495–499.
137. Halmepuro L, Lowenstein H. Immunological investigation of possible structural similarities between pollen antigens and antigens in apple, carrot and celery tuber. *Allergy*. 1985;40:264–272.
138. Jensen-Jarolim E, Gerstmayer G, Kraft D, et al. Serological characterization of allergens in poppy seeds. *Clin Exp Allergy*. 1999;29:1075–1079.
139. Jensen-Jarolim E, Leitner A, Hirschwehr R, et al. Characterization of allergens in Apiaceae spices: anise, fennel, coriander and cumin. *Clin Exp Allergy*. 1997;27:1299–1306.
140. Bock SA. Anaphylaxis to coriander: a sleuthing story. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91:1232–1233.
141. Gloor M, Kagi M, Wuthrich B. Poppyseed anaphylaxis. *Schweiz Med Wochenschr*. 1995;125:1434–1437.
142. Palomares O, Vereda A, Cuesta-Herranz, et al. Cloning, sequencing, and recombinant production of Sin a 2, an allergenic 11S globulin from yellow mustard seeds. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1189–1196.
143. Breitenender H, Radauer C. A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:821–831.
144. Muhlemann RJ, Wuthrich B. Food allergies 1983-1987. *Schweiz Med Wochenschr*. 1991;121:1696–1700.
145. Niinimaki A, Bjorksten F, Puukka M, et al. Spice allergy: results of skin prick tests and RAST with spice extracts. *Allergy*. 1989;44:60–65.
146. Niinimaki A, Hannuksela M. Immediate skin test reactions to spices. *Allergy*. 1981;36:487–493.
147. Jimenez-Timon A, Rodriguez Trabado A, Hernandez Arbeiza FJ, et al. Anterior rhinomanometry as a diagnostic test in occupational allergy caused by Liliaceae. *Allergol Immunopathol*. 2002;30:295–299.
148. van Toorenenbergen AW, Dieges PH. Demonstration of spice-specific IgE in patients with suspected food allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;79(1):108–113.
149. Baek C-H, Bae Y-J, Cho S, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in the celery-mugwort-birch-spice syndrome. *Allergy*. 2010;65:792–793.
150. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. Occupational allergic contact dermatitis from spices. *Contact Dermat*. 1996;35:157–162.
151. Garcia-Gonzalez JJ, Bartolome-Zavala B, Fernandez-Melendez S, et al.

Occupational rhinoconjunctivitis and food allergy because of aniseed sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88:518–522.
152. Anliker MD, Borelli S, Wuthrich B. Occupational protein contact dermatitis from spices in a butcher: a new presentation of the mugwort-spice syndrome. *Contact Dermat*. 2002;46:72–74.
153. Wüthrich B, Dietschi R. The celery-carrot-mugwort-condiment syndrome: skin test and RAST results. *Schweiz Med Wochenschr*. 1985;115:258–264.
154. van Toorenenbergen AW, Huijskes-Heins MI, Leijnse B, et al. Immunoblot analysis of IgE-binding antigens in spices. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1988;86:117–120.
155. Sainte-Laudy J, Vallon C, Guerin JC. Bioclinical interest in the assay of leukotrienes in four cases of sensitization to trophallergens. *Allerg Immunol (Paris)*. 1997;29(152):155–156159.
156. Eseverri JL, Cozzo M, Castillo M, et al. Round table: immunological urticaria mediated by IgE. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1999;27:104–111.
157. Gonzalez-Gutierrez ML, Sanchez-Fernandez C, Esteban-Lopez MI, et al. Allergy to anis. *Allergy*. 2000;55:195–196.
158. Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, et al. Diagnostic work-up for food-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Allergy*. 1995;50:817–824.
159. Garcia VG, Jane PG, Zavala BB. Aniseed-induced nocturnal tongue angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17:406–408.
160. Futrell JM, Rietschel RL. Spice allergy evaluated by results of patch tests. *Cutis*. 1993;52:288–290.
161. Hefle SL, Jeanniton E, Taylor SL. Development of a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of egg residues in processed foods. *J Food Prot*. 2001;64:1812–1816.
162. Benito M, Jorro G, Morales C, et al. Labiatae allergy: systemic reactions due to ingestion of oregano and thyme. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996;76:416–418.
163. Jensen-Jarolim E, Gajdzik L, Haberl I, et al. Hot spices influence permeability of human intestinal epithelial monolayers. *J Nutr*. 1998;128:577–581.
164. Farkas J. Perioral dermatitis from marjoram, bay leaf and cinnamon. *Contact Dermat*. 1981;7:121.
165. Hausen BM. A 6-year experience with compositae mix. *Am J Contact Derm*. 1996;7:94–99.
166. Lemiere C, Cartier A, Lehrer SB, et al. Occupational asthma caused by aromatic herbs. *Allergy*. 1996;51:647–649.
167. Meding B. Skin symptoms among workers in a spice factory. *Contact Dermat*. 1993;29:202–205.
168. Dooms-Goossens A, Dubelloy R, Degreef H. Contact and systemic contact-type dermatitis to spices. *Dermatol Clin*. 1990;8:89–93.

169. Zuskin E, Kanceljak B, Skuric Z, et al. Immunological and respiratory findings in spice-factory workers. *Environ Res*. 1988;47:95–108.
170. Settipane GA. Anaphylactic deaths in asthmatic patients. *Allergy Proc*. 1989;10:271–274.
171. Rance F, Dutau G. Labial food challenge in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 1997;8:41–44.
172. vander Walt A, Lopata AL, Nieuwenhuizen NE. Work related allergy and asthma in spice mill workers—the impact of processing dried spices on IgE reactivity patterns. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;152:271–278.
173. Ebner C, Hirschwehr R, Bauer L, et al. Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE cross-reactivities with the important birch pollen allergens Bet v 1 and Bet v 2 (birch profilin). *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95:962–969.
174. Breiteneder H, Hoffmann-Sommergruber K, O'Riordain G, et al. Molecular characterization of Api g 1, the major allergen of celery (Apium graveolens), and its immunological and structural relationships to a group of 17-kDa tree pollen allergens. *Eur J Biochem*. 1995;233:484–489.
175. van Ree R, Voitenko V, van Leeuwen WA, et al. Profilin is a cross-reactive allergen in pollen and vegetable foods. *Int Arch Allergy Immunol*. 1992;98:97–104.
176. Vallier P, DeChamp C, Valenta R, et al. Purification and characterization of an allergen from celery immunochemically related to an allergen present in several other plant species: identification as a profilin. *Clin Exp Allergy*. 1992;22:774–782.
177. Caballero T, Martin-Esteban M. Association between pollen hypersensitivity and edible vegetable allergy: a review. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1998;8:6–16.
178. Roller E, Meller S, Homey B, et al. Contact dermatitis caused by spinach, hedge mustard and chives. *Hautarzt*. 2003;54:374–375.
179. Calnan CD. Cinnamon dermatitis from an ointment. *Contact Dermat*. 1976;2:167–170.
180. Cohen DM, Bhattacharyya I. Cinnamon-induced oral erythema multiforme-like sensitivity reaction. *J Am Dent Assoc*. 2000;131:929–934.
181. De Benito V, Alzaga R. Occupational allergic contact dermatitis from cassia (Chinese cinnamon) as a flavouring agent in coffee. *Contact Dermat*. 1999;40:165.
182. Drake TE, Maibach HI. Allergic contact dermatitis and stomatitis caused by a cinnamic aldehyde-flavored toothpaste. *Arch Dermatol*. 1976;112:202–203.
183. Goh CL, Ng SK. Bullous contact allergy from cinnamon. *Derm Beruf Umwelt*. 1988;36:186–187.
184. Hurlimann AF, Wüthrich B. Eating cinnamon in cinnamaldehyde

allergy. *Hautarzt*. 1995;46:660–661.
185. Lamey PJ, Lewis MA, Rees TD, et al. Sensitivity reaction to the cinnamonaldehyde component of toothpaste. *Br Dent J*. 1990;168:115–118.
186. Ludera-Zimoch G. Case of urticaria with immediate local and generalized reaction to cinnamon oil and benzaldehyde. *Przegl Dermatol*. 1981;68:67–70.
187. Magnusson B, Wilkinson DS. Cinnamic aldehyde in toothpaste. 1. Clinical aspects and patch tests. *Contact Dermat*. 1975;1:70–76.
188. Miller RL, Gould AR, Bernstein ML. Cinnamon-induced stomatitis venenata. Clinical and characteristic histopathologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992;73:708–716.
189. Nixon R. Cinnamon allergy in a baker. *Australas J Dermatol*. 1995;36:41.
190. Speer F. Food allergy: the 10 common offenders. *Am Fam Physician*. 1976;13:106–112.
191. Uragoda CG. Asthma and other symptoms in cinnamon workers. *Br J Ind Med*. 1984;41:224–227.
192. Warin RP, Smith RJ. Chronic urticaria: investigations with patch and challenge tests. *Contact Dermat*. 1982;8:117–121.
193. Salam TN, Fowler Jr JF. Balsam-related systemic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:377–381.
194. Hjorth N. Eczematous allergy to balsams, perfumes and flavouring agents. *Dan Med Bull*. 1961;8:143–144.
195. Hjorth N. Eczematous allergy to balsams, allied perfumes and flavouring agents, with special reference to balsam of Peru. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1961;41(Suppl 46):1–216.
196. Stager J, Wüthrich B, Johansson SG. Spice allergy in celery-sensitive patients. *Allergy*. 1991;46:475–478.
197. van Toorenenbergen AW, Dieges PH. Demonstration of spice-specific IgE in patients with suspected food allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;79:108–113.
198. van Toorenenbergen AW, Dieges PH, Immunoglobulin. E antibodies against coriander and other spices. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;76:477–481.
199. Suhonen R, Keskinen H, Bjorksten F, et al. Allergy to coriander: a case report. *Allergy*. 1979;34:327–330.
200. de Maat-Bleeker F. Etiology of hypersensitivity reactions following Chinese or Indonesian meals. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1992;136:229–232.
201. Ebo DG, Bridts Ch, Mertens MH, et al. Coriander anaphylaxis in a spice grinder with undetected occupational allergy. *Acta Clin Belg*. 2006;61:152–156.
202. Vermaat H, Smienk F, Rustenmeyer T, et al. Anogenital allergic contact dermatitis, the role of spices and flavor allergy. *Contact Dermat*. 2008;59:233–237.

203. Boxer M, Roberts M, Grammer L. Cumin anaphylaxis: a case report. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:722–723.
204. Ohnua N, Yamaguchi Y, Kawakami Y. Anaphylaxis to curry powder. *Allergy*. 1998;53:452–454.
205. Bustamante SP, Alvarez-Perea A, DeBarrio M, et al. Allergy to curry: a case report. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39:383–385.
206. Yagami A, Nakazawa Y, Suxuki K, et al. Curry spice allergy associated with pollen-food allergy syndrome and latex fruit-syndrome. *J Dermatol*. 2009;36:45–49.
207. Chiu AM, Zacharisen MC. Anaphylaxis to dill. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;84:559–560.
208. Monteseirin J, Perez-Formoso JL, Hernandez M, et al. Contact urticaria from dill. *Contact Dermat*. 2003;48:275.
209. Monteseirin J, Perez-Formoso JL, Sanchez-Hernandez MC, et al. Occupational contact dermatitis to dill. *Allergy*. 2002;57:866–867.
210. Freeman GL. Allergy to fresh dill. *Allergy*. 1999;54:531–532.
211. Schwartz HJ, Jones RT, Rojas AR, et al. Occupational allergic rhinoconjunctivitis and asthma due to fennel seed. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;78:37–40.
212. Wüthrich B, Hofer T. Food allergy: the celery-mugwort-spice syndrome. Association with mango allergy? *Dtsch Med Wochenschr*. 1984;109:981–986.
213. Guin JD, Skidmore G. Compositae dermatitis in childhood. *Arch Dermatol*. 1987;123:500–502.
214. Gluck U. Pollinosis and oral allergy syndrome. *HNO*. 1990;38:188–190.
215. Gluck U. Neglected allergens. *Ther Umsch*. 1992;49:669–673.
216. Gral N, Beani JC, Bonnot D, et al. Plasma levels of psoralens after celery ingestion. *Ann Dermatol Venereol*. 1993;120:599–603.
217. Ottolenghi A, De Chiara A, Arrigoni S, et al. Diagnosis of food allergy caused by fruit and vegetables in children with atopic dermatitis. *Pediatr Med Chir*. 1995;17:525–530.
218. Asero R. Relevance of pollen-specific IgE levels to the development of Apiaceae hypersensitivity in patients with birch pollen allergy. *Allergy*. 1997;52:560–564.
219. Dugue P, Bel J, Figueredo M. Fenugreek causing a new type of occupational asthma. *Presse Med*. 1993;22:922.
220. Patil SP, Niphadkar PV, Bapat MM. Allergy to fenugreek (Trigonella foenum graecum). *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;78:297–300.
221. Faeste CK, Namork E, Lindvik H. Allergenicity and antigenicity of fenugreek (Trigonella foenum-graecum) proteins in foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:187–194.
222. Faeste CK, Christians U, Egaas E, et al. Characterization of potential allergens in fenugreek (Trigonella foenum-graecum) using patient sera and MS-based proteomic analysis. *J Proteomics*. 2010;73:1321–1333.

223. Benes J, Prerovsky K, Rehurek L, et al. Garlic food allergy with symptoms of Ménière's disease. *Cas Lek Cesk*. 1966;105:825–827.
224. Mitchell JC. Contact sensitivity to garlic (Allium). *Contact Dermat*. 1980;6:356–357.
225. Martinescu E. Contact dermatitis caused by Allium sativum. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 1981;85:541–542.
226. Falleroni AE, Zeiss CR, Levitz D. Occupational asthma secondary to inhalation of garlic dust. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;68:156–160.
227. Lybarger JA, Gallagher JS, Pulver DW, et al. Occupational asthma induced by inhalation and ingestion of garlic. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;69:448–454.
228. Couturier P, Bousquet J. Occupational allergy secondary inhalation of garlic dust. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;70:145.
229. Molina C, Lachaussée R, Jeanneret A, et al. A garlic story. *Presse Méd*. 1983;12:1941.
230. Haenen JM. The garlic story. *Presse Méd*. 1984;13:745.
231. Lautier R, Wendt V. Contact allergy to Alliaceae. Case report and literature review. *Derm Beruf Umwelt*. 1985;33:213–215.
232. Bojs G, Svensson A. Contact allergy to garlic used for wound healing. *Contact Dermat*. 1988;18:179–181.
233. Lee TY, Lam TH. Contact dermatitis due to topical treatment with garlic in Hong Kong. *Contact Dermat*. 1991;24:193–196.
234. Miyazawa K, Ito M, Ohsaki K. An equine case of urticaria associated with dry garlic feeding. *J Vet Med Sci*. 1991;53:747–748.
235. McFadden JP, White IR, Rycroft RJ. Allergic contact dermatitis from garlic. *Contact Dermat*. 1992;27:333–334.
236. Burden AD, Wilkinson SM, Beck MH, et al. Garlic-induced systemic contact dermatitis. *Contact Dermat*. 1994;30:299–300.
237. Armentia A, Vega JM. Can inhalation of garlic dust cause asthma? *Allergy*. 1996;51:137–138.
238. Delaney TA, Donnelly AM. Garlic dermatitis. *Australas J Dermatol*. 1996;37:109–110.
239. Anibarro B, Fontela JL, De La Hoz F. Occupational asthma induced by garlic dust. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:734–738.
240. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, et al. A case of garlic allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:427–428.
241. Jappe U, Bonnekoh B, Hausen BM, et al. Garlic-related dermatoses: case report and review of the literature. *Am J Contact Derm*. 1999;10:37–39.
242. Perez-Pimiento AJ, Moneo I, Santaolalla M, et al. Anaphylactic reaction to young garlic. *Allergy*. 1999;54:626–629.
243. Seuri M, Taivanen A, Ruoppi P, et al. Three cases of occupational asthma and rhinitis caused by garlic. *Clin Exp Allergy*. 1993;23:1011–1014.
244. Kyo E, Uda N, Kasuga S, et al. Immunomodulatory effects of aged

garlic extract. *J Nutr*. 2001;131:1075S–1079S.
245. Pires G, Pargana E, Loureiro V, et al. Allergy to garlic. *Allergy*. 2002;57:957–958.
246. Hughes TM, Varma S, Stone NM. Occupational contact dermatitis from a garlic and herb mixture. *Contact Dermat*. 2002;47:48.
247. Ghazanfari T, Hassan ZM, Ebrahimi M. Immunomodulatory activity of a protein isolated from garlic extract on delayed type hypersensitivity. *Int Immunopharmacol*. 2002;2:1541–1549.
248. Kao SH, Hsu CH, Su SN, et al. Identification and immunologic characterization of an allergen, alliin lyase, from garlic (Allium sativum). *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:161–168.
249. Bassioukas K, Orton D, Cerio R. Occupational airborne allergic contact dermatitis from garlic with concurrent type I allergy. *Contact Dermat*. 2004;50:39–41.
250. Clement F, Pramod SN, Venkatesh YP. Identity of the immunomodulatory proteins from garlic (Allium sativum) with the major garlic lectins or agglutinins. *Int Immunopharmacol*. 2010;10:316–324.
251. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Lemerdy P, et al. Food allergy and IgE sensitization caused by spices: CICBAA data (based on 589 cases of food allergy). *Allerg Immunol (Paris)*. 2002;34:135–140.
252. Sastre J, Olmo M, Novalvos A, et al. Occupational asthma due to different spices. *Allergy*. 1996;51:117–120.
253. Allergy to mace. *J Am Med Assoc*. 1977;237:1201.
254. Frazier CA. Contact allergy to mace. *J Am Med Assoc*. 1976;236:2526.
255. Anderson C, Lis-Balchin M, Kirk-Smith M. Evaluation of massage with essential oils on childhood atopic eczema. *Phytother Res*. 2000;14:452–456.
256. Maddocks-Jennings W. Critical incident: idiosyncratic allergic reactions to essential oils. *Complement Ther Nurs Midwifery*. 2004;10:58–60.
257. Monreal P, Botey J, Pena M, et al. Mustard allergy. Two anaphylactic reactions to ingestion of mustard sauce. *Ann Allergy*. 1992;69:317–320.
258. Jorro G, Morales C, Braso JV, et al. Mustard allergy: three cases of systemic reaction to ingestion of mustard sauce. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1995;5:54–56.
259. Gonzalez de la Pena MA, Menendez-Arias L, Monsalve RI, et al. Isolation and characterization of a major allergen from oriental mustard seeds. *BrajI. Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1991;96:263–270.
260. Menendez-Arias L, Moneo I, Dominguez J, et al. Primary structure of the major allergen of yellow mustard (*Sinapis alba L.*) seed, Sin a I. *Eur J Biochem*. 1988;177:159–166.
261. Rance F, Dutau G, Abbal M. Mustard allergy in children. *Allergy*. 2000;55:496–500.
262. Van Hecke E. Contact allergy to onion. *Contact Dermat*.

1977;3:167–168.
263. Valdivieso R, Subiza J, Varela-Losada S, et al. Bronchial asthma, rhinoconjunctivitis, and contact dermatitis caused by onion. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94:928–930.
264. Gastaminza G, Quirce S, Torres M, et al. Pickled onion-induced asthma: a model of sulfite-sensitive asthma? *Clin Exp Allergy*. 1995;25:698–703.
265. Kawane H. Bronchial asthma caused by onion. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:568.
266. Singhal V, Reddy BS. Common contact sensitizers in Delhi. *J Dermatol*. 2000;27:440–445.
267. Sanchez-Hernandez MC, Hernandez M, Delgado J, et al. Allergenic cross-reactivity in the Liliaceae family. *Allergy*. 2000;55:297–299.
268. Arena A, Cislaghi C, Falagiani P. Anaphylactic reaction to the ingestion of raw onion. A case report. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2000;28:287–289.
269. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, et al. A case of onion allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:309–310.
270. Perez-Calderon R, Gonzalo-Garijo MA, Fernandez de Soria R. Exercise-induced anaphylaxis to onion. *Allergy*. 2002;57:752–753.
271. Hjorth N, Roed-Petersen J. Occupational protein contact dermatitis in food handlers. *Contact Dermat*. 1976;2:28–42.
272. Enrique E, Malek T, De Mateo JA, et al. Involvement of lipid transfer protein in onion allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98:202.
273. Foti C, Carino M, Cassano N, et al. Occupational contact urticaria from paprika. *Contact Dermat*. 1997;37:135.
274. Vega de la Osada F, Esteve Krauel P, Alonso Lebrero E, et al. Sensitization to paprika: anaphylaxis after intake and rhinoconjunctivitis after contact through airways. *Med Clin (Barc)*. 1998;111:263–266.
275. Leitner A, Jensen-Jarolim E, Grimm R, et al. Allergens in pepper and paprika. Immunologic investigation of the celery-birch-mugwort-spice syndrome. *Allergy*. 1998;53:36–41.
276. Ebner C, Jensen-Jarolim E, Leitner A, et al. Characterization of allergens in plant-derived spices: Apiaceae spices, pepper (Piperaceae), and paprika (bell peppers Solanaceae). *Allergy*. 1998;53:52–54.
277. Willerroider M, Fuchs H, Ballmer-Weber BK, et al. Cloning and molecular and immunological characterisation of two new food allergens, Cap a 2 and Lyc e 1, profilins from bell pepper (Capsicum annuum) and tomato (Lycopersicon esculentum). *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;131:245–255.
278. Gallo R, Cozzani E, Guarrera M. Sensitization to pepper (Capsicum annuum) in a latex-allergic patient. *Contact Dermat*. 1997;37:36–37.
279. Beyer K, Bardina L, Grishina G, et al. Identification of sesame seed

allergens by 2-dimensional proteomics and Edman sequencing: seed storage proteins as common food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:154–159.
280. Winek CL, Markie DC, Shanor SP. Pepper sauce toxicity. *Drug Chem Toxicol*. 1982;5:89–113.
281. Spuzic V, Spuzic I, Djordjevic S, et al. The role of paprika in the appearance of allergic manifestations. *Acta Allergol*. 1962;17:516–520.
282. Rogov VD. Toxicoderma caused by sweet red pepper. *Vestn Dermatol Venerol*. 1985:53–54.
283. Gallo R, Roncarolo D, Mistrello G. Cross-reactivity between latex and sweet pepper due to prohevein. *Allergy*. 1998;53:1007–1008.
284. Hannuksela M, Lahti A. Immediate reactions to fruits and vegetables. *Contact Dermat*. 1977;3:79–84.
285. Kauppinen K, Kousa M, Reunala T. Aromatic plants-a cause of severe attacks of angioedema and urticaria. *Contact Dermat*. 1980;6:251–254.
286. Dechamp C, Deviller P. Rules concerning allergy to celery (and other Umbellifera). *Allerg Immunol (Paris)*. 1987;19:112–114: 116.
287. Vallet G. Allergy to market garden plants: artichoke, celery, parsley. *Concours Med*. 1964;86:3603–3606.
288. Arias Irigoyen J, Talavera Fabuel SA, Maranon Lizana F. Occupational rhinoconjunctivitis from white pepper. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2003;13:213–215.
289. Maillard H, Drouet M, Sabbah A. Allergy associated with pepper and latex: new cross-reaction? *Allerg Immunol (Paris)*. 1995;27:292–294.
290. Tucke J, Posch A, Baur X, et al. Latex type I sensitization and allergy in children with atopic dermatitis. Evaluation of cross-reactivity to some foods. *Pediatr Allergy Immunol*. 1999;10:160–167.
291. Dikensoy O, Bayram NG, Filiz A. Severe asthma attack in a patient with premenstrual asthma: hot pepper is the possible trigger. *Respiration*. 2001;68:227.
292. Gimenex L, Zacharisen M. Severe pepper allergy in a young child. *WMJ*. 2011;110:138–139.
293. Mueller RS, Bettenay SV, Tideman L. Aero-allergens in canine atopic dermatitis in southeastern Australia based on 1,000 intradermal skin tests. *Aust Vet J*. 2000;78:392–399.
294. Morton CA, Garioch J, Todd P, et al. Contact sensitivity to menthol and peppermint in patients with intra-oral symptoms. *Contact Dermat*. 1995;32:281–284.
295. Andersen KE. Contact allergy to toothpaste flavors. *Contact Dermat*. 1978;4:195–198.
296. Mooller NE, Skov PS, Norn S. Allergic and pseudo-allergic reactions caused by penicillins, cocoa and peppermint additives in penicillin factory workers examined by basophil histamine release. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1984;55:139–144.
297. Wilkinson SM, Beck MH. Allergic contact dermatitis from menthol in

peppermint. *Contact Dermat*. 1994;30:42–43.
298. Rogers SN, Pahor AL. A form of stomatitis induced by excessive peppermint consumption. *Dent Update*. 1995;22:36–37.
299. Dooms-Goossens A, Degreef H, Holvoet C, et al. Turpentine-induced hypersensitivity to peppermint oil. *Contact Dermat*. 1977;3:304–308.
300. Vocks E, Borga A, Szliska C, et al. Common allergenic structures in hazelnut, rye grain, sesame seeds, kiwi, and poppy seeds. *Allergy*. 1993;48:168–172.
301. Richter J, Susicky P. Latex allergy. *Cesk Slov Oftalmol*. 2000;56:129–131.
302. Kutting B, Brehler R. Exercise-induced anaphylaxis. *Allergy*. 2000;55:585–586.
303. Frantzen B, Brocker EB, Trautmann A. Immediate-type allergy caused by poppy seed. *Allergy*. 2000;55:97–98.
304. Kalyoncu AF, Stalenheim G. Allergy to poppy seed. *Allergy*. 1993;48:295.
305. Crivellaro M, Bonadonna P, Dama A, et al. Severe systemic reactions caused by poppy seed. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1999;9:58–59.
306. Braun W, Kovary PM. Poppy seed allergy. *Z Hautkr*. 1988;63:344.
307. Armisen M, Rodriguez V, Vidal C. Photoaggravated allergic contact dermatitis due to Rosmarinus officinalis cross-reactive with Thymus vulgaris. *Contact Dermat*. 2003;48:52–53.
308. Fernandez L, Duque S, Sanchez I, et al. Allergic contact dermatitis from rosemary (Rosmarinus officinalis L.). *Contact Dermat*. 1997;37:248–249.
309. Zuskin E, Kanceljak B, Schacter EN, et al. Respiratory function and immunologic status in workers processing dried fruits and teas. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996;77:417–422.
310. Katial RK, Lin FL, Stafford WW, et al. Mugwort and sage (Artemisia) pollen cross-reactivity: ELISA inhibition and immunoblot evaluation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;79:340–346.
311. Golec M, Skorska C, Mackiewicz B, et al. Immunologic reactivity to work-related airborne allergens in people occupationally exposed to dust from herbs. *Ann Agric Environ Med*. 2004;11:121–127.
312. Pastorello EA, Pompei C, Pravettoni V, et al. Lipid transfer proteins and 2S albumins as allergens. *Allergy*. 2001;56(Suppl 67):45–47.
313. Malish D, Glovsky MM, Hoffman DR, et al. Anaphylaxis after sesame seed ingestion. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;67:35–38.
314. Kanny G, De Hauteclocque C, Moneret-Vautrin DA. Sesame seed and sesame seed oil contain masked allergens of growing importance. *Allergy*. 1996;51:952–957.
315. Wolff N, Cogan U, Admon A, et al. Allergy to sesame in humans is associated primarily with IgE antibody to a 14 kDa 2S albumin precursor. *Food Chem Toxicol*. 2003;41:1165–1174.
316. Steurich F. Allergy to sesame seeds. *Pneumologie*. 1989;43:710–714.
317. Kagi M, Wüthrich B. Falafel-burger anaphylaxis due to sesame seed

allergy. *Lancet*. 1991;338:582.
318. Chiu JT, Haydik IB. Sesame seed oil anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88:414–415.
319. Keskinen H, Ostman P, Vaheri E, et al. A case of occupational asthma, rhinitis and urticaria due to sesame seed. *Clin Exp Allergy*. 1991;21:623–624.
320. James C, Williams-Akita A, Rao YA, et al. Sesame seed anaphylaxis. *N Y State J Med*. 1991;91:457–458.
321. Kagi MK, Wüthrich B. Falafel burger anaphylaxis due to sesame seed allergy. *Ann Allergy*. 1993;71:127–129.
322. Eberlein-Konig B, Rueff F, Przybilla B. Generalized urticaria caused by sesame seeds with negative prick test results and without demonstrable specific IgE antibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:560–561.
323. Alday E, Curiel G, Lopez-Gil MJ, et al. Occupational hypersensitivity to sesame seeds. *Allergy*. 1996;51:69–70.
324. Perkins MS. Peanut nut allergy: sesame allergy is also a problem. *Br Med J*. 1996;313:300.
325. Sporik R, Hill D. Allergy to peanut, nuts, and sesame seed in Australian children. *Br Med J*. 1996;313:1477–1478.
326. Kolopp-Sarda MN, Moneret-Vautrin DA, Gobert B, et al. Specific humoral immune responses in 12 cases of food sensitization to sesame seed. *Clin Exp Allergy*. 1997;27:1285–1291.
327. Stern A, Wüthrich B. Non-IgE-mediated anaphylaxis to sesame. *Allergy*. 1998;53:325–326.
328. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, et al. A case of sesame seed-induced anaphylaxis. *Allergy*. 1999;54:526–527.
329. Pajno GB, Passalacqua G, Magazzu G, et al. Anaphylaxis to sesame. *Allergy*. 2000;55:199–201.
330. Senti G, Ballmer-Weber BK, Wüthrich B. Nuts, seeds and grains from an allergist's point of view. *Schweiz Med Wochenschr*. 2000;130:1795–1804.
331. Levy Y, Danon YL. Allergy to sesame seed in infants. *Allergy*. 2001;56:193–194.
332. Fremont S, Zitouni N, Kanny G, et al. Allergenicity of some isoforms of white sesame proteins. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:1211–1215.
333. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, et al. Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies: evaluation by double-blind or single-blind placebo-controlled oral challenges. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1046–1051.
334. Uvitsky IH. Sensitivity to sesame seed. *J Allergy*. 1951;22:377–378.
335. Pastorello EA, Varin E, Farioli L, et al. The major allergen of sesame seeds (Sesamum indicum) is a 2S albumin. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2001;756:85–93.

336. Rudzki E, Grzywa Z. Sensitizing and irritating properties of star anise oil. *Contact Dermat*. 1976;2:305–308.
337. Rudzki E, Grzywa Z, Krajewska D, et al. New contact allergens and allergen sources. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1978;26:735–738.
338. Kurzen M, Bayerl C, Goerdt S. Occupational allergy to mugwort. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2003;1:285.
339. Mackiewicz B, Skorska C, Dutkiewicz J, et al. Allergic alveolitis due to herb dust exposure. *Ann Agric Environ Med*. 1999;6:167–170.
340. Olive-Perez A, Granel Tena C. Asthma caused by culinary spices. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1992;20:85–86.
341. Hata M, Sasaki E, Ota M, et al. Allergic contact dermatitis from curcumin (turmeric). *Contact Dermat*. 1997;36:107–108.
342. Li C, Li L, Luo J, et al. Effect of turmeric volatile oil on the respiratory tract. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 1998;23:624–625: inside back cover.
343. Lamb SR, Wilkinson SM. Contact allergy to tetrahydrocurcumin. *Contact Dermat*. 2003;48:227.
344. Reus KE, Houben GF, Stam M, et al. Food additives as a cause of medical symptoms: relationship shown between sulfites and asthma and anaphylaxis; results of a literature review. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2000;144:1836–1839.
345. Beyer AV, Gall H, Peter RU. Immediate-type hypersensitivity to vanilla. *Allergologie*. 1999;22:433–436.
346. Hirschfeld G, Weber L, Renkl A, et al. Anaphylaxis after Oseltamivir (Tamiflu®) therapy in a patient with sensitization to star anise and celery-carrot-mugwort-spice syndrome. *Allergy*. 2008;63:243–244.

PARTE 5
Temas actuales en las reacciones alimentarias adversas

35: Reacciones farmacológicas alimentarias
36: Abordaje de la alergia alimentaria
37: Evolución natural de la alergia alimentaria
38: Prevención de la alergia alimentaria
39: Dietas y nutrición
40: Toxicología alimentaria
41: Toxinas de pescados y mariscos
42: Reacciones neurológicas a alimentos y aditivos alimentarios
43: Estrategias experimentales en el estudio de la alergia alimentaria
44: Alergia alimentaria: consideraciones psicológicas y calidad de vida
45: Alimentos y enfermedades reumatológicas
46: Enfoques de tratamiento en desarrollo

35

Reacciones farmacológicas alimentarias

Timothy J. Franxman

James L. Baldwin *Division of Allergy and Clinical Immunology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA*

Conceptos clave

- Ciertas sustancias alimentarias naturales o añadidas pueden generar actividad farmacológica o similar a fármacos/drogas.
- Las reacciones farmacológicas alimentarias tienden a ser dependientes de la dosis.
- Las reacciones farmacológicas alimentarias pueden confundirse con alergia alimentaria.
- Los medicamentos concomitantes alteran la capacidad de provocar reacciones farmacológicas alimentarias.

Introducción

Muchos alimentos contienen diversos componentes naturales o añadidos que poseen actividad farmacológica o similar a fármacos/drogas [1]. Si se consumen con moderación, no obstante, solo se ha identificado un número pequeño de sustancias responsables de la mayoría de las reacciones farmacológicas alimentarias adversas clínicamente patentes. Este capítulo se ocupa de las sustancias más frecuentes implicadas en las reacciones farmacológicas alimentarias, y expone sus mecanismos y estrategias de prevención y tratamiento.

Las reacciones farmacológicas alimentarias se han definido como reacciones adversas alimentarias o a aditivos alimentarios que resultan de sustancias químicas naturales o añadidas inductoras de efectos farmacológicos o similares a drogas en el huésped [2]. A diferencia de las reacciones alérgicas de tipo I, que afectan solo a un grupo seleccionado de pacientes atópicos, las reacciones farmacológicas alimentarias pueden aparecer en un grupo más diverso y amplio de personas. La dosis o cantidad de alimento necesaria para provocar una reacción clínicamente patente suele variar según los individuos o incluso en la misma persona según el momento. Las reacciones farmacológicas alimentarias dependen de diferencias metabólicas, uso de medicamentos concomitantes, frescura y preparación de los alimentos.

Aminas vasoactivas

Las aminas vasoactivas son dopamina, histamina, noradrenalina, feniletilamina, serotonina, triptamina y tiramina. Todas estas moléculas de bajo peso molecular se sintetizan mediante la descarboxilación de aminoácidos naturales. La implicación de las aminas biógenas en las reacciones alimentarias adversas ha sido puesta en duda recientemente [3]. Es cierto que las aminas dietéticas no parecen provocar síntomas clínicos cuando se ingieren en cantidades moderadas. Sin embargo, aparecerán consecuencias clínicas ante circunstancias que provoquen la ingesta excesiva de una amina biógena o la inhibición de su procesamiento metabólico a productos inactivos.

Histamina

La diamina histamina es probablemente la amina vasoactiva mejor conocida. Por su importante contribución a la fisiopatología de la enfermedad atópica, las reacciones farmacológicas alimentarias provocadas por histamina se confunden a menudo con reacciones alérgicas alimentarias.

Síntesis

En la naturaleza, la histamina se sintetiza mediante la descarboxilación de su aminoácido precursor, la histidina. Esta síntesis está catalizada por la enzima histidina- descarboxilasa y otras enzimas ampliamente distribuidas en la naturaleza. El ejemplo más importante de efectos farmacológicos secundarios a la histamina ingerida con alimentos es la intoxicación por pescados escombroides, descrita más adelante [4,5].

Efectos fisiológicos

La histamina ejerce sus efectos en los tejidos a través de receptores H1 y H2. Las respuestas tisulares consiguientes, resumidas en las tabla 35.1, pueden aparecer tras una hipersensibilidad de tipo I. En reacciones farmacológicas alimentarias no dependientes de IgE, es posible observar una respuesta fisiológica clínicamente similar si la histamina está presente en los alimentos ingeridos o se libera de los depósitos tisulares debido a cierta capacidad liberadora de histamina intrínseca del alimento consumido. Estos procesos mediados por la histamina, dependientes o no de IgE, tienen lugar en los minutos posteriores a la ingesta del alimento responsable y clínicamente son indistinguibles. Las reacciones adversas a la histamina, incluidos retortijones, enrojecimiento, cefalea, hipotensión y palpitaciones, parecen ser dependientes de la dosis a grandes rasgos. La ingesta de 25-50 mg de histamina puede provocar cefalea, mientras que 100-150 mg se asocian con enrojecimiento [6]. Estas cifras son únicamente estimaciones groseras, no

obstante, y se ha descrito toxicidad escombroide con la ingesta de tan solo 2,5 mg de histamina [7].

Tabla 35.1

Respuestas fisiológicas producidas por la histamina.

Respuestas mediadas por receptores H1
Contracción del músculo liso
Aumento de la permeabilidad vascular
Secreción de glándulas de moco
Respuestas mediadas por receptores H2
Secreción de ácido gástrico
Inhibición de la liberación de histamina de los basófilos
Inhibición de la liberación de linfocinas
Respuestas mediadas por receptores H1 y H2
Vasodilatación
Hipotensión
Enrojecimiento
Cefalea
Taquicardia

Metabolismo

La duración del efecto de la histamina depende de su metabolismo. En la fisiología normal, la conversión de la histamina en sus metabolitos inactivos principales por la histamina-metiltransferasa o diaminoxidasa (DAO) suele ser rápida [8,9]. La figura 35.1 muestra las dos vías de metabolismo de la histamina. Es infrecuente que la histamina de origen dietético habitual se una durante mucho tiempo a los receptores H1 y H2, y casi nunca hay síntomas con esas ingestas accidentales. Sin embargo, en caso de consumo importante de histamina (p. ej., escombroidosis), la capacidad metabólica se ve superada temporalmente y aparecen múltiples efectos mediados por histamina. La administración experimental de grandes cantidades de histamina por vía oral provoca respuestas clínicas similares [10].

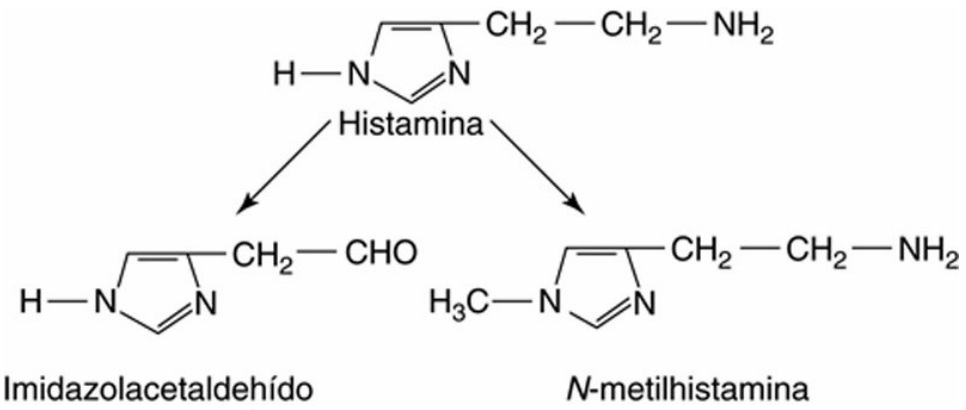


FIGURA 35.1 Metabolismo de la histamina.

Aunque la metilación parece ser la vía primaria de metabolismo de la histamina administrada por vía oral o intravenosa, la DAO también es importante. Esta enzima se encuentra en la mucosa intestinal de casi todas las especies de mamíferos estudiadas [11]. La ingesta de comida con histamina, junto con el uso de fármacos que inhiben la DAO, puede producir síntomas provocados por histamina. La isoniacida es un inhibidor potente de la DAO y, combinada con alimentos que contienen histamina, ha provocado síntomas graves inducidos por esta amina [12-14]. Varios experimentos *in vitro* han demostrado que ciertos fármacos (p. ej., cloroquina, pentamidina, ácido clavulánico, dobutamina, pancuronio, imipenem y otros) son potentes inhibidores de la DAO de la mucosa intestinal humana. Aún no está clara la relevancia clínica *in vivo* de estos hallazgos [15].

Alimentos que contienen histamina

Por lo general, se acepta que ciertos alimentos tienen más histamina que otros [16,17]. Tres quesos (parmesano, azul y roquefort), dos hortalizas (espinaca y berenjena), dos vinos tintos (chianti y borgoña), extracto de levadura y peces escombroides tienen suficiente histamina como para elevar las concentraciones posprandiales de esta sustancia en la orina de 24 h [16]. Por este motivo, se recomiendan restricciones dietéticas de histamina a los pacientes que vayan a someterse a la determinación de histamina en orina de 24 h.

El contenido en histamina del vino tinto se menciona habitualmente como una de las posibles causas de intolerancia al vino. Los síntomas más referidos por personas susceptibles son enrojecimiento facial, cefalea, congestión nasal y dificultad respiratoria. Un estudio francés, sin embargo, no encontró diferencias significativas en la aparición de reacciones adversas entre personas que no toleraban el vino sometidas a dos pruebas de provocación doble ciega, una con un vino pobre en histamina (0,4 mg/l) y otra con un vino rico en histamina (13,8 mg/l) [18]. El vino abundante en histamina también contenía concentraciones mayores de otras aminas biógenas, incluidas tiramina, etilamina, putrescina y feniletilamina [18]. Esto indica que el contenido de histamina del vino quizá no esté ligado directamente a las

reacciones adversas a este. También resulta interesante destacar que los quesos curados contienen mucha más histamina que el vino, pero casi nunca se han descrito los signos típicos de intolerancia a la histamina con la ingesta de queso [19].

Varios síntomas atribuidos habitualmente al glutamato monosódico (GMS) recuerdan los asociados a toxicidad por histamina. Mediante una técnica de análisis radioenzimático, se determinó la histamina presente en varios platos, condimentos e ingredientes básicos asiáticos habituales. Aunque la cantidad de histamina en las raciones individuales estaba por debajo de la concentración considerada por lo general necesaria para provocar síntomas, el consumo de múltiples raciones podría provocar la ingesta de la histamina suficiente que desemboque en síntomas [19].

Escombroidosis

La intoxicación por histamina debida a la ingesta de alimentos con un contenido elevado de esta sustancia está bien documentada. El prototipo de esta clase de toxicidad por histamina es la escombroidosis. Ciertas bacterias marinas, como *Morganella morganii, Klebsiella pneumoniae* y *Photobacterium phosphoreum,* generan histamina a partir de histidina mediante una reacción química con histidina descarboxilasa. Este gen fue clonado a partir de *P. phosphoreum* y secuenciado por Morii et al. en 2006 [20]. El pescado mal refrigerado, escombroide (p. ej., atún, caballa, listado y bonito) y no escombroide (p. ej., dorado, anjova, pez limón, arenque, sardina, marlín y anchoa), desarrolla un contenido mayor de histamina debido a esta acción bacteriana.

La ingesta de estos pescados causa un cuadro clínico muy parecido a la anafilaxia. Los síntomas comienzan, por lo general, en la hora siguiente al consumo y consisten en enrojecimiento, sudoración, náuseas, vómitos, retortijones, diarrea, cefalea, palpitaciones, urticaria, mareo; sabor metálico, acre o a pimienta; y, en casos graves, hipotensión y broncoespasmo [7,21]. El diagnóstico se establece por la anamnesis. La confirmación de laboratorio de la escombroidosis se realiza tomando muestras del músculo del alimento sospechoso y encontrando una concentración de histamina superior a 50 ppm [22].

Un artículo reciente de Ricci et al. indica que las concentraciones séricas de triptasa podrían ayudar a diferenciar entre reacciones alérgicas y escombroidosis. El trabajo analizó 10 casos de escombroidosis y 50 de anafilaxia alérgica, y observó que las concentraciones séricas de triptasa estaban elevadas en todos los pacientes con anafilaxia, mientras que los casos sospechosos de escombroidosis presentaban concentraciones normales. Esta observación es compatible con la teoría de que la anafilaxia está mediada por la histamina procedente de la desgranulación de mastocitos intrínsecos (que genera la liberación de triptasa), mientras que los síntomas de la escombroidosis se atribuyen directamente a los efectos del consumo de

histamina exógena [23]. El tratamiento de la escombroidosis es de soporte e incluye bloqueantes de los receptores H1 y H2. La escombroidosis se previene con la manipulación y refrigeración correctas del pescado. Un aumento de temperatura inapropiado entre la captura del pescado y su preparación puede provocar una producción de histamina suficiente para intoxicar [4,24,25].

La Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. reconoce el problema de la escombroidosis y ha realizado un estudio para fundamentar las recomendaciones referentes a la manipulación del pescado con el fin de prevenir la formación de histamina. Se evaluó la formación de esta amina tras el almacenamiento en el dorado, el listado y el atún de aleta amarilla. A 26 °C, se necesitaban más de 12 h de incubación para alcanzar una concentración de histamina de 50 ppm; sin embargo, a 35 °C, esta concentración se formaba antes de 9 h [24]. En la bibliografía están descritas concentraciones de 2,5 a 250 mg de histamina por 100 g de pescado en la mayoría de los casos de escombroidosis. La FDA estadounidense ha establecido una concentración de riesgo para la intoxicación por histamina de cifras superiores a 450 mg por 100 g de atún [21]. A pesar de leyes más estrictas y las directrices establecidas por la FDA, siguen apareciendo brotes de escombroidosis.

Alimentos liberadores de histamina

Algunos alimentos sin un contenido importante de histamina pueden contener sustancias capaces de desencadenar la desgranulación de mastocitos tisulares, con la consiguiente liberación de histamina. Las sustancias consideradas responsables de esta actividad liberadora de histamina son enzimas de alimentos, como tripsina, y otros compuestos de origen animal y vegetal, por ejemplo, peptona. Los alimentos con esta capacidad de liberar histamina intrínseca, no demostrada, incluyen clara de huevo, crustáceos, chocolate, fresas, etanol, tomates y cítricos [26].

Monoaminas

Síntesis

Los aminoácidos naturales son convertidos en monoaminas vasoactivas por ciertos microorganismos que contienen las aminoácido-descarboxilasas necesarias para esta reacción. Por ejemplo, la tirosina es el precursor de la dopamina y la tiramina, la fenilalanina es el precursor de la feniletilamina, y el triptófano da lugar a la serotonina. La producción de aminas por parte de estos microorganismos varía según distintas condiciones, como pH, temperatura y contenido en cloruro sódico [26].

Metabolismo

Las monoaminas vasoactivas son metabolizadas por la enzima monoaminooxidasa (MAO), que tiene dos subtipos, MAO-A y MAO-B. Se han cartografiado los genes de ambas en el brazo corto del cromosoma X (Xp11.23) [27], y parecen derivar de la duplicación de un gen ancestral común [28]. La MAO está presente en distintos tejidos, localizada en la membrana externa de las mitocondrias. Cataliza la desaminación oxidativa de distintos neurotransmisores, así como las monoaminas relevantes de la dieta. La dopamina y la tiramina pueden ser metabolizadas por MAO-A y MAO-B. Las aminas polares (serotonina, adrenalina y noradrenalina) son degradadas principalmente por MAO-A, mientras que la amina no polar feniletilamina se metaboliza fundamentalmente por la MAO-B [29].

Los pacientes con deleciones (infrecuentes) en el gen de la MAO-A tienen concentraciones elevadas de serotonina, adrenalina y noradrenalina detectables en la orina, mientras que las personas con deficiencia de MAO-B muestran aumento de las concentraciones urinarias de feniletilamina [30]. Aunque ningún estudio ha valorado las reacciones farmacológicas alimentarias en estos individuos, es interesante destacar que las personas con déficit de MAO-A presentan clínicamente problemas de control de impulsos, incluida una propensión a la agresión inducida por estrés. Los individuos con déficit de MAO-B no parecen tener trastornos de conducta clínicamente aparentes [30]. Aunque no conocemos los motivos de estas diferencias clínicas, podría ser que las elevadas concentraciones de serotonina de las personas con déficit de MAO-A ejerzan un efecto perjudicial sobre el encéfalo en desarrollo [30].

Monoaminas específicas

Tiramina

Muchos alimentos fermentados contienen tiramina derivada de la descarboxilación bacteriana de la tirosina. Los alimentos con concentraciones

especialmente elevadas de tiramina son queso camembert y cheddar, extracto de levadura, vino (especialmente chianti), arenques en escabeche, tofu fermentado, soja fermentada, salsas de soja, sopa de miso e hígado de pollo. En otros, como aguacate, plátano, higo, ciruela roja, berenjena y tomate, hay cantidades menores, pero aún detectables [31-33].

Aunque la tiramina ejerce un efecto simpaticomimético indirecto al liberar noradrenalina endógena [34], la tiramina dietética no suele causar efectos clínicos detectables. No obstante, se ha propuesto que sería la responsable de los efectos clínicos adversos de migrañas y crisis hipertensivas sufridas por los pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO (IMAO). Las comidas y bebidas con tiramina han sido relacionadas con cefalea en algunos pacientes con migraña alimentaria. En un estudio que empleó provocaciones alimentarias orales doble ciegas controladas con placebo (PAODCCP) en 45 pacientes con migraña alimentaria, 75 (80%) de las 94 provocaciones con tiramina (125 mg) desencadenaron una migraña, mientras que solo 5 (8%) de las 60 provocaciones con placebo se seguían de migraña [35]. Otros estudios, no obstante, no han logrado demostrar una relación entre tiramina y migrañas [36,37]. Dos estudios han examinado el efecto de una dieta baja en tiramina sobre la frecuencia de migrañas en poblaciones de niños y adultos. Ninguno de ellos fue capaz de encontrar diferencias en los índices de cefalea entre dietas normales y ricas en tiramina [38]. Aunque no se ha demostrado que la tiramina dietética cause migrañas, es posible que un subgrupo de pacientes migrañosos sea hipersensible a los efectos de la tiramina dietética por déficit de MAO y enzimas de conjugación [39].

Como mencionamos, la ingesta de alimentos y bebidas que contengan grandes cantidades de tiramina puede provocar cefaleas y crisis hipertensivas en pacientes tratados con IMAO [32]. Normalmente, la MAO del tubo digestivo y hepática metaboliza rápidamente las monoaminas de la dieta antes de que se liberen a la circulación sistémica. Cuando los IMAO bloquean la función de la enzima, sin embargo, las monoaminas dietéticas exógenas se absorben y liberan noradrenalina endógena. El efecto sobre la presión arterial resultante se relaciona con palpitaciones, cefalea intensa y crisis hipertensivas. Estos episodios se previenen evitando alimentos ricos en tiramina y otras monoaminas. El tratamiento consiste en la administración intravenosa lenta de fentolamina, un antagonista α-adrenérgico, hasta que se estabiliza la presión arterial.

Dopamina

La dopamina tiene efectos simpaticomiméticos indirectos, al liberar noradrenalina endógena, y directos, mediante la interacción con receptores adrenérgicos α y β_1. Aunque la tiramina de alimentos y bebidas es la responsable de la mayoría de las crisis hipertensivas asociadas a IMAO, la dopamina presente en las habas también puede desencadenar esas crisis. Se recomienda evitar dichos alimentos a los pacientes que toman IMAO [32].

Feniletilamina

Al igual que las demás monoaminas, puede haber feniletilamina en varios alimentos fermentados y bebidas, especialmente queso gouda y stilton, y vino tinto. Sin embargo, a diferencia de las otras, la feniletilamina también está presente en el chocolate [31,40]. En la acción de la feniletilamina se han visto implicados varios mecanismos [41,42]. Parece probable que la feniletilamina, igual que la tiramina, ejerza principalmente un efecto simpaticomimético indirecto al liberar noradrenalina endógena. En consecuencia, esta amina ha sido implicada en la migraña alimentaria y las crisis hipertensivas asociadas a IMAO [43].

Serotonina (5-hidroxitriptamina)

La serotonina alcanza sus concentraciones más altas (3 mg/g) en ciertas frutas, verduras, hortalizas y frutos secos, como plátano, kiwi, piña, plátano macho, ciruela, tomate, nuez y nuez pecana [31,44]. Está presente en cantidades moderadas (0,1-3 mg/g) en aguacate, dátil, uva, cantalupo, melón chino, aceitunas negras, brócoli, berenjena, higo, espinaca y coliflor [44]. Los únicos alimentos de origen no vegetal con cantidades significativas de serotonina son ciertos moluscos, especialmente pulpo [31].

La serotonina actúa al menos sobre dos receptores distintos y varios tipos celulares. Sus acciones son complejas y muestran una gran variabilidad según especies y receptores. Dos efectos principales atribuidos a la serotonina son vasodilatación de músculos esqueléticos con enrojecimiento y vasoconstricción intra- y extracraneal. Aunque estos efectos se observan a menudo con la producción de serotonina endógena por parte de tumores carcinoides, la serotonina dietética no parece producir síntomas clínicos inmediatos, ni siquiera en pacientes que toman IMAO. De hecho, la ingesta oral de serotonina equivalente a 30 plátanos no logró provocar síntomas clínicos [45]. La excreción urinaria del metabolito principal de la serotonina, ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), aumenta tras la ingesta de grandes cantidades de serotonina. En este caso puede contemplarse un diagnóstico erróneo de tumor carcinoide. Por tanto, los pacientes que recogen orina de 24 h para determinar el 5-HIAA deben evitar alimentos con serotonina.

Metilxantinas

Las tres metilxantinas dietéticas son cafeína, teofilina y teobromina. Todas ellas son derivados metilados de la xantina, una dioxipurina. La teobromina es extremadamente débil fisiológicamente si se la compara con bebidas y alimentos que contengan cafeína. La teofilina solo está presente en cantidades muy pequeñas en esos alimentos y bebidas, y la teobromina únicamente alcanza cifras significativas en los productos de chocolate. En consecuencia, la cafeína es la responsable de la mayoría de las reacciones adversas secundarias al consumo de metilxantinas dietéticas. Por este motivo, esta sección se dedica a la cafeína dietética y sus efectos.

Efectos fisiológicos

La estimulación del sistema nervioso central (SNC) es, con mucho, el efecto fisiológico más frecuente de las metilxantinas. También tienen efectos sobre el sistema cardiovascular, respiratorio, digestivo, renal y musculoesquelético [46], resumidos en la tabla 35.2.

Tabla 35.2

Efectos fisiológicos de las metilxantinas.

Sistema nervioso central:
Psicoestimulación (ansiedad, insomnio)
Cardiovascular:
Aumento de la contractilidad, presión arterial, frecuencia cardíaca
Aumento de la resistencia cerebrovascular
Respiratorio:
Relajación del músculo liso respiratorio
Aumento de la contractilidad del diafragma
Renal:
Efecto diurético
Digestivo:
Reducción de la presión del esfínter esofágico inferior; aumento de la secreción gástrica, náuseas
Músculo esquelético:
Aumento de la contractilidad

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de las metilxantinas ha sido examinado en varios sistemas [46], y se han indicado al menos tres. Las primeras investigaciones se centraron en la capacidad de estos compuestos de inhibir la enzima fosfodiesterasa. En muchos sistemas, no obstante, parece ser que en condiciones fisiológicas este mecanismo apenas es relevante. En el SNC, las metilxantinas actúan aparentemente como antagonistas de la adenosina, produciendo excitación al bloquear los efectos inhibidores de este neurotransmisor. Además, se ha demostrado que la cafeína toma parte en la excitación al bloquear los efectos inhibidores de la adenosina. Por último, se ha demostrado que la cafeína compite por la unión al lugar de las benzodiacepinas en los canales de cloro centrales, y causa excitación al limitar la activación de esos canales [47].

Absorción, distribución y metabolismo

Las tres metilxantinas dietéticas se absorben rápidamente en el tubo digestivo y se distribuyen por todo el agua corporal. Son metabolizadas extensamente en el hígado, principalmente en derivados del ácido úrico que, a su vez, se excretan por la orina. Las mujeres que toman anticonceptivos orales catabolizan significativamente más despacio la cafeína que los hombres y las mujeres sin anticonceptivos orales [46]. Además, las fluoroquinolonas alteran el metabolismo de la cafeína y la teofilina, lo que provoca un aumento de las concentraciones séricas [48].

Alimentos que contienen metilxantinas

El contenido en metilxantinas de alimentos y bebidas ha sido ampliamente estudiado mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) [46,49]. La tabla 35.3 presenta estimaciones groseras de las cantidades de metilxantinas. Esas cifras pueden fluctuar mucho, dependiendo de la variedad de alimentos y su preparación. Por ejemplo, las mezclas de café robusta tienen más cafeína habitualmente que las de arábica [46]. Además, los tiempos y métodos de infusión alteran el contenido en cafeína hasta en un 100% en algunos tés y cafés [46].

Tabla 35.3

Contenido de metilxantinas en alimentos y bebidas.

Bebida	Volumen (ml)	Cafeína (mg)	Teobromina (mg)
Refrescos		30-99	0
Coca-cola	350	33,9	0
Coca-cola *light*	350	46,3	0
Coca-cola zero	350	35,8	0
Coca-cola de cereza	350	34,4	0
Pepsi	350	38,9	0
Pepsi *light*	350	36,7	0
Pepsi *one*	350	57,1	0
Pepsi de cereza	350	39,7	0
Tab	350	48,1	0
Faygo cola	350	41,7	0
Shasta cola	350	42,9	0
RC cola	350	45,2	0
RC *light*	350	47,3	0
Dr. Pepper	350	42,6	0
Dr. Pepper *Light*	350	44,1	0
Vault citrus	350	70,6	0
Mountain Dew	350	54,8	0
Mt. Dew *light*	350	55,2	0
Mt. Dew Code Red	350	54,3	0
Mellow Yellow	350	49,5	0
Sunkist	350	40,6	0
Sunkist *light*	350	41,5	0
Big Red	350	34	0
Barq's Root Beer	350	22,4	0
A&W Cream Soda	350	28,6	0
A&W Root Beer	350	0	0
7UP	350	0	0
Sprite	350	0	0
Té			
Té negro	175	14-61	0-4
Té verde	175	15-41	0
Café			
Café solo	175	30-95	0
Café solo descafeinado	175	2	0
Bebidas de chocolate			
Leche chocolateada	240	5-8	181-278

Chocolate a la taza	175	3-5	92-99
Batido de chocolate	350	4	128
Bebidas energéticas			
Red Bull	475	160	0
Rockstar	475	160	0
Monster	475	No reseñado	0
Full Throttle	475	141	0
5-Hour Energy	60	207	0
Dulces			
Virutas de chocolate con leche	1 taza	34	345
Chocolate para postres	30 g	13	453

Fuentes: USDA [50]; Higgins et al. [51]; Chin et al. [52]; Chou et al. [53]; www.mayoclinic.com

Efectos adversos de la cafeína

Como mencionamos, la cafeína ejerce efectos farmacológicos en distintos sistemas. En consecuencia, las reacciones farmacológicas adversas a los alimentos y bebidas que contienen cafeína se manifiestan de muchas maneras. Sabemos que el café y el té en grandes cantidades producen síntomas clínicos similares a los de trastornos de ansiedad y angustia [54]. En un estudio ciego controlado con placebo de consumo de cafeína en pacientes diagnosticados de trastorno por angustia o agorafobia con crisis de ansiedad y controles normales, la cafeína producía incrementos significativamente mayores de ansiedad, nerviosismo, temor, náuseas, palpitaciones, inquietud y temblores referidos por los participantes en los pacientes que en los controles [55]. Además, esos efectos se correlacionaban con las concentraciones plasmáticas de cafeína y los participantes describieron que recordaban a los sufridos durante las crisis de ansiedad. El único efecto somático que resultaba significativamente diferente respecto a la situación basal en los controles normales era un incremento del temblor [55]. Además, se ha descrito que la abstinencia de cafeína reduce la frecuencia de crisis de ansiedad en esta población de pacientes [56]. Una disfunción de los receptores de adenosina centrales en los pacientes con trastorno por angustia ha sido propuesta como explicación de su mayor sensibilidad a la cafeína [57].

Dos casos de urticaria inducida por cafeína descritos en la bibliografía se diagnosticaron mediante PAODCCP [58,59]. Aunque los mecanismos siguen sin estar claros, ambos casos se abolían con el tratamiento previo con terfenadina, lo que apunta a la liberación de mediadores y estimulación de los receptores H1 en la patogenia de estas reacciones.

Capsaicina

El género *Capsicum* comprende muchas especies, incluidos pimientos chile, rojos, pimiento dulce, tabasco y pimiento alargado de Luisiana. Los pimientos chile se han usado durante siglos en culturas de todo el mundo para mejorar el sabor de comidas relativamente insípidas, así como por sus propiedades irritantes y medicinales. Aunque en la oleorresina de estos pimientos hay más de 100 compuestos volátiles, la capsaicina es el compuesto biológicamente activo más importante y el más usado por sus beneficios farmacoterapéuticos [60]. Cerca del 70% del efecto irritante de estos alimentos responsable de su sensación de «picante» deriva del contenido en capsaicina [61].

La acción irritante inicial de la capsaicina está mediada por la liberación de un compuesto neurosecretor, la sustancia P, de fibras nerviosas nociceptivas. La sustancia P despolariza las neuronas y produce así dilatación vascular, estimulación del músculo liso y dolor. La exposición repetida a la capsaicina provoca un bloqueo de la síntesis de sustancia P y reduce la capacidad de las neuronas de transmitir dolor. En este efecto se basa el uso de cremas de capsaicina en trastornos dolorosos como artritis reumatoide, artrosis, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, síndrome de dolor posmastectomía y distrofia simpaticorrefleja [60]. Siguen apareciendo nuevos usos de la capsaicina. Un estudio clínico reciente demostró que la capsaicina intranasal, aplicada de forma continua a lo largo de 2 semanas, mejora rápidamente y con seguridad los síntomas en personas cuya rinitis tiene un componente significativo de rinitis no alérgica (RNA) [62].

El efecto adverso más frecuentemente asociado a la capsaicina es la sensación de «quemazón» bucal ligada a su ingesta. En este caso, la capsaicina se une fuertemente a través de su cadena lateral lipófila a las lipoproteínas de receptores de la mucosa bucal. Para dificultar esta interacción tan fuerte y «enfriar el ardor», las fosfoproteínas hidrófilas, como la caseína (presente en leche, frutos secos, chocolate y algunas habas), son más eficaces que el agua fría [63]. Además, un caso de gingivitis por células plasmáticas ha sido atribuido a la exposición bucal a capsaicina [64].

También se han descrito efectos farmacológicos adversos asociados a la capsaicina en varios tejidos tras la exposición por distintas vías. Se ha demostrado que la instilación gástrica causa incrementos significativos en la secreción de ácido gástrico y pepsina, así como microhemorragias y exfoliación de la mucosa [65]. Se han comunicado cuadros de náuseas, vómitos, dolor abdominal e incluso un caso de perforación visceral con peritonitis tras la ingesta de múltiples pimientos en una sentada [66,67]. Se ha descrito que la inhalación provoca tos en trabajadores del procesamiento del pimiento expuestos durante su jornada laboral [68] y laringoespasmo [69]. La afectación de los ojos da lugar a dolor, lagrimeo, eritema y blefaroespasmo; este efecto ha motivado el uso del «aerosol de pimienta» para defenderse de posibles atacantes. Con la manipulación del pimiento pueden aparecer

manifestaciones dermatológicas agudas y crónicas. Los posibles efectos agudos son irritación de la piel, eritema y dolor quemante sin formación de vesículas. En la exposición crónica es posible una dermatitis grave con vesículas [70].

Etanol

El etanol, la sustancia farmacológica de la que más se abusa en el mundo, ejerce diversos efectos en varios sistemas del organismo. Los efectos más sobresalientes del etanol consumido en cantidades moderadas involucran al SNC. El etanol también actúa como vasodilatador periférico y diurético. Ejerce sus efectos sobre el encéfalo, disolviéndose en las membranas plasmáticas neuronales, y alterando así el movimiento de iones cloro y calcio implicados en la regulación de señales eléctricas y la liberación de neurotransmisores. Se cree que el efecto diurético del etanol está relacionado con su capacidad de inhibir la secreción de la hormona antidiurética por parte de la hipófisis posterior [71]. Los efectos diuréticos y del SNC del etanol son bien conocidos y no suelen confundirse con reacciones alérgicas. La capacidad del etanol de liberar histamina fue descrita previamente. Así pues, esta sección se ocupará de otras respuestas al etanol que dependen de sus propiedades vasodilatadoras periféricas, que en ocasiones se toman erróneamente por «alergia» al etanol.

El mecanismo de la vasodilatación periférica provocada por el etanol sigue sin conocerse en su totalidad. Se han propuesto efectos directos, mediados posiblemente por aumento de la actividad de la óxido nítrico sintasa [72,73] y efectos centrales [74]. Tanto las personas normales como aquellos con carencias metabólicas sufren los efectos vasodilatadores del etanol. En personas normales se observa congestión nasal con incremento de la resistencia en las vías respiratorias altas [75] y reacciones de enrojecimiento cutáneo leve a los pocos minutos de consumir etanol. La sensibilidad al alcohol es un complejo de síntomas que puede consistir en enrojecimiento cutáneo, taquicardia, hipotensión, somnolencia, náuseas y vómitos. Se cree que esta respuesta está mediada por una mayor concentración de acetaldehído, secundaria a una disminución o inhibición de la actividad de la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH). Es posible que aparezca tras la interacción del etanol con disulfiram, metronidazol, griseofulvina, quinacrina, sulfonilureas (antidiabéticos orales), fenotiacinas o fenilbutazona en personas normales o individuos carentes de una de las isoenzimas mitocondriales de la ALDH, denominada ALDH2.

El déficit de ALDH2 es frecuente en ciertos grupos asiáticos (afecta a cerca del 50% de chinos, japoneses y coreanos) y se ha descrito que protege frente al alcoholismo [76,77]. Es infrecuente en grupos étnicos no asiáticos. El alelo ALDH2 inactivo es el dominante, de modo que homocigotos y heterocigotos presentan déficit de ALDH2 y sensibilidad al alcohol. Las personas afectadas desarrollan síntomas ante cantidades variables pocos minutos después de la ingesta y responden con aumento de la cortisona sérica [78]. Se han descrito casos extremos de sensibilidad al etanol que se presentan en forma de coma [79]. El tratamiento es de soporte. Se ha planteado una prueba de parche cutánea con etanol como indicador más fiable del fenotipo ALDH2 que el

enrojecimiento secundario al alcohol referido por la propia persona [80].

Miristicina

La especia nuez moscada deriva del fruto desecado del árbol del mismo nombre *(Myristica fragans).* Consumida en moderación como saborizante alimentario, la nuez moscada es inocua. Sin embargo, su consumo en grandes cantidades puede desencadenar psicosis. Se cree que el componente activo de la nuez moscada responsable de este efecto adverso es la miristicina. Estructuralmente, la miristicina es similar a la mescalina (fig. 35.2) [81]. Se ha propuesto que la miristicina sería metabolizada *in vivo* a un compuesto tipo anfetamina con efectos similares a los de la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) [82]. Sigue sin estar claro si es la miristicina o uno o más metabolitos los responsables de sus propiedades psicoactivas, ya que la miristicina sintética no siempre desencadena alucinaciones [83]. Algunos investigadores cuestionaron las propiedades psicoactivas de esta sustancia y han revisado distintos usos medicinales de la especia [84]. Una cucharada de nuez moscada rallada (unos 7 g) contiene cerca de un 2% de miristicina en peso [85]. Los síntomas suelen aparecer 3-8 h después de consumir más de una cucharada. Los efectos más destacados afectan al SNC y sistema cardiovascular. Son frecuentes aprensión, sensación de muerte inminente, ansiedad y alucinaciones visuales, acompañadas de taquicardia rítmica [86,87]. En ocasiones, los pacientes sufren también palpitaciones, náuseas, vómitos y opresión torácica. Como puede aparecer boca seca, fiebre, enrojecimiento cutáneo y visión borrosa, la intoxicación aguda por nuez moscada se confunde a veces con la intoxicación por anticolinérgicos. Un hallazgo diferenciador en la exploración física es que la miristicina, habitualmente, pero no siempre, causa miosis en vez de midriasis [88,89].

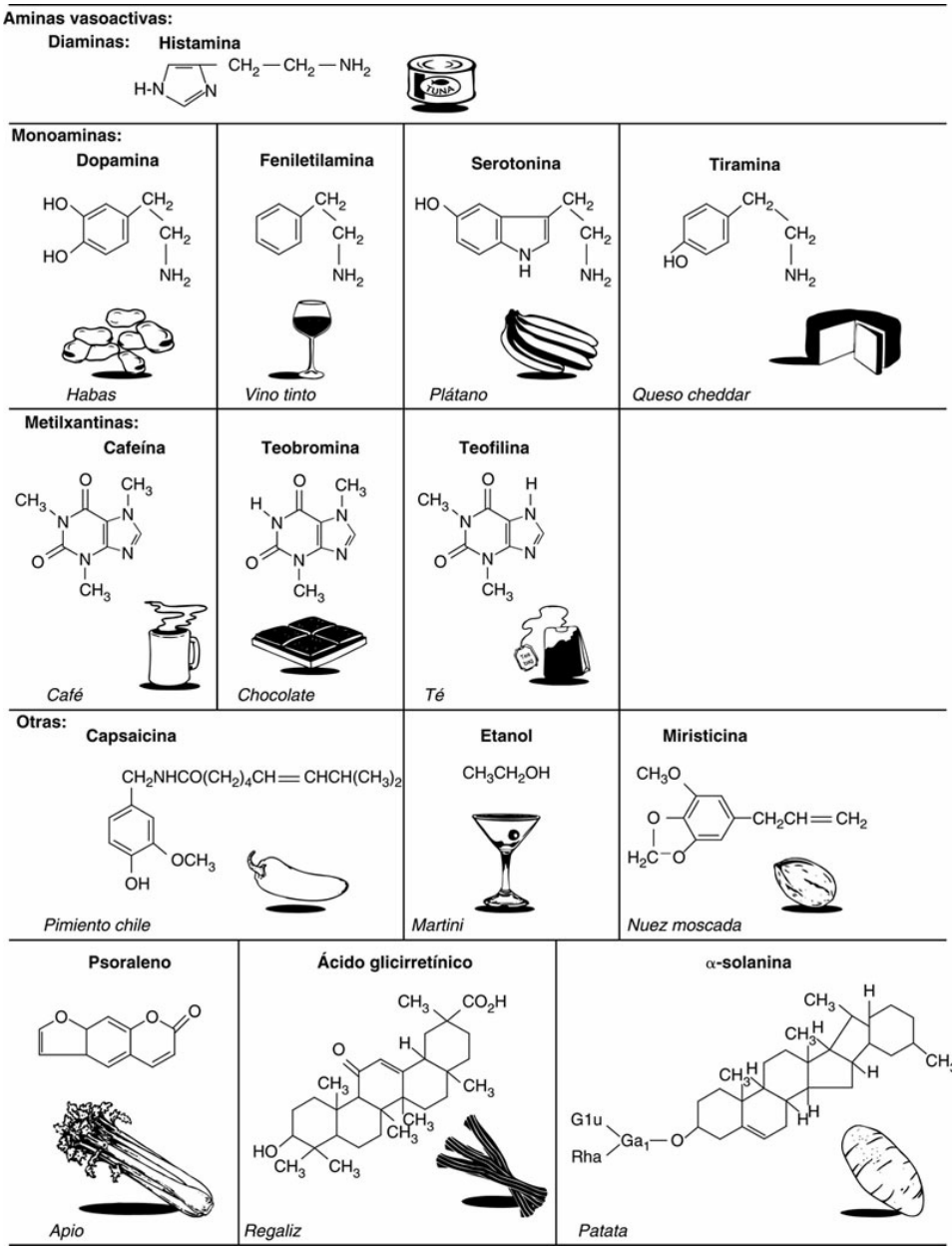


FIGURA 35.2 Sustancias endógenas responsables de reacciones farmacológicas alimentarias (aminas vasoactivas y otras).

El tratamiento de la intoxicación aguda es de soporte. La inducción del vómito ante ingestas desconocidas resulta controvertida. Muchos pacientes que han consumido una cantidad tóxica de nuez moscada tienen náuseas y vomitan espontáneamente. Es posible que el carbón activado con sorbitol disminuya la absorción sistémica, y mitigue así la duración y gravedad de los síntomas. También se han empleado varios psicótropos, como diacepam y haloperidol, para la ansiedad y las alucinaciones [34,88].

Psoralenos

Los psoralenos son compuestos naturales que pertenecen a un grupo de sustancias conocidas como furocumarinas. Estas son hidrocarburos tricíclicos compuestos por un anillo furano condensado sobre benzopirona (v. fig. 35.2) [90]. Los psoralenos sintéticos se usan a menudo en el tratamiento de ciertas enfermedades dermatológicas, como psoriasis. En el tratamiento con psoraleno + radiación ultravioleta A (PUVA), los pacientes reciben psoraleno junto con luz UVA que causa la fotoadición del psoraleno a las bases pirimidínicas del ADN, lo que provoca enlaces cruzados entre las cadenas de ADN [90]. Se cree que estos enlaces cruzados median los efectos antiproliferantes del psoraleno observados en la psoriasis. La luz solar, junto con el psoraleno, también conduce a la generación de especies reactivas de oxígeno, radicales libres capaces de dañar membranas celulares, componentes del citoplasma y núcleo, lo que genera fotodermatitis [90]. Se han encontrado psoralenos naturales en apio, perejil, limas, limones y chirivías. Los trabajadores de campos y manipuladores de apio desarrollan con frecuencia problemas de fotosensibilización debido a las furocumarinas del apio [91]. También se ha demostrado la aparición de dermatitis por fotocontacto en la piel tras contacto externo con higueras *(Ficus carica)* junto con exposición al sol. Es necesario el contacto con savia de las hojas de higuera y savia elaborada para que aparezca fotodermatitis provocada por higos; la savia del fruto no contiene cantidades significativas de psoraleno [92].

Los pacientes expuestos a psoralenos alimentarios desarrollan típicamente síntomas clínicos en las 24 h siguientes al contacto de la piel con furocumarinas. La presentación inicial suele consistir en quemaduras solares, bullas lineales y/o ampollas, que pueden persistir hasta 1 semana. Habitualmente se siguen de hiperpigmentación, mantenida en ocasiones durante semanas o meses [93]. En los niños, la fitofotodermatitis puede confundirse con maltrato infantil [93]. El conocimiento de este trastorno en pacientes pediátricos evita situaciones incómodas a la hora de preguntar a progenitores o cuidadores, así como pruebas diagnósticas innecesarias. La mayoría de los casos de fotodermatitis no precisan tratamiento. En caso de dolor y malestar importante, se pueden aplicar apósitos fríos y húmedos durante unos días. También es posible usar corticoides tópicos, y en casos graves se ha recomendado la administración de corticoides sistémicos [93]. Se ha propuesto el uso de ácido acetilsalicílico y otros inhibidores de las prostaglandinas, pero no hay datos científicos de que este tratamiento sea útil [93]. El pronóstico es excelente por lo general, aunque rara vez aparecen quemaduras graves, potencialmente mortales.

Solanina y chaconina

α-solanina y α-chaconina son términos generales usados para describir los alcaloides glucosídicos presentes en la patata común *(Solanum tuberosum).* Estructuralmente, estos glucoalcaloides son moléculas complejas compuestas por tres azúcares unidos a un esqueleto esteroideo que contiene nitrógeno (v. fig. 35.2) [94,95]. La síntesis de glucoalcaloides por parte de la planta de la patata se considera un mecanismo de defensa frente a los hongos de las patatas; se ha demostrado que el compuesto α-solanina es fungitóxico y se sintetiza en superficies de corte (heridas) [95]. La producción de α-solanina también resulta estimulada por lesiones mecánicas, exposición a la luz en el campo (patatas verdes) o mercado, y con el paso del tiempo [95]. Además de sus propiedades fungicidas, los glucoalcaloides son también inhibidores moderados de colinesterasas específicas e inespecíficas. Las concentraciones totales de glucoalcaloides más elevadas en la planta de la patata se encuentran en las hojas, capullos y brotes, seguidas de la piel, brotes de patata y carne del tubérculo. El programa de cultivo de patata del United States Department of Agriculture (USDA) tiene una directriz aceptada del contenido en glucoalcaloides de las patatas comercializadas de menos de 200 mg/g de peso fresco [95]. Desafortunadamente, ante ciertas condiciones meteorológicas, la concentración de glucoalcaloides aumenta muy por encima de esa cifra. Se han relacionado varios brotes de enfermedad con el consumo de patatas cuya concentración de glucoalcaloides oscilaba de 100 a 400 mg/g [95].

Los síntomas de la intoxicación por glucoalcaloides pueden producirse de 2 a 20 h después del consumo. Consisten en vómitos, diarrea y dolor abdominal intenso, y en los casos más graves aparecen síntomas neurológicos, como cefalea, mareo, somnolencia, confusión, alteraciones visuales, pupilas dilatadas y debilidad, en ocasiones seguidos de pérdida del conocimiento. Las constantes vitales muestran fiebre, pulso débil y rápido, hipotensión y respiración acelerada, similares a las observadas en pacientes con anafilaxia [96]. La recuperación tras una intoxicación por glucoalcaloides suele ser completa, pero se han descrito casos de coma y fallecimiento en intoxicaciones graves. Se han puesto de manifiesto diferencias farmacocinéticas en el metabolismo de las personas, indicativas de que algunos individuos serían más susceptibles que otros a los efectos adversos de los glucoalcaloides [97].

Hornear, hervir o cocinar las patatas en el microondas no afecta a su contenido en α-solanina. La cantidad solo se reduce ligeramente mediante la fritura. Las peladuras de patata fritas son una fuente de grandes cantidades de solanina. En un estudio, este alimento tenía concentraciones de glucoalcaloides que oscilaban entre 1.390 y 450 mg/g, más de siete veces el límite superior de seguridad [95].

El tratamiento de la intoxicación por glucoalcaloides es básicamente de

soporte una vez confirmado el antecedente de consumo de patatas. La mejor manera de evitar la intoxicación es no consumir cantidades excesivas de patatas, especialmente de peladuras de patata. Una prueba sencilla de las concentraciones de glucoalcaloides consiste en masticar un trozo pequeño de la piel cruda. Las pieles de patata con concentraciones de glucoalcaloides totales mayores de 100 mg/g de tubérculo causan una irritación persistente con quemazón de aparición lenta en los laterales de la lengua y la pared posterior de la boca. Las pieles de patata que contienen más de 200 mg/g provocan una sensación de quemazón inmediata [95].

Ácido glicirretínico

El ácido glicirretínico es el compuesto farmacológicamente activo del regaliz extraído de la raíz dulce de la planta *Glycyrrhiza glabra* (v. fig. 35.2) [98]. El uso del regaliz se remonta al menos al año 1000 a. de C., cuando se colocaban reservas de la raíz en las tumbas de faraones egipcios. Su actividad terapéutica para una gran variedad de enfermedades fue ensalzada en escritos de los antiguos griegos, romanos y chinos [99]. Más recientemente, se ha demostrado que el regaliz tiene las propiedades farmacológicas de un protector de la mucosa gástrica y antiinflamatorio [99]. El mayor consumidor de regaliz en EE. UU. es la industria de tabaco, que lo utiliza como compuesto saborizante y acondicionador. El regaliz cura el tabaco y por este motivo se ha empleado en el último siglo en puros, tabaco de pipa, cigarrillos y tabaco de mascar [100].

Cuando el regaliz se ingiere habitualmente o en exceso, los pacientes desarrollan síntomas que comparten la mayoría de las características clínicas y bioquímicas del hiperaldosteronismo primario. Las manifestaciones clínicas corresponden a la retención de sodio (edema pulmonar y periférico, disnea e hipertensión) e hipopotasemia (arritmias cardíacas, poliuria secundaria a diabetes insípida nefrógena, miopatía proximal, letargo, parestesias, calambres musculares, cefalea y tetania) [98,101]. Los marcadores bioquímicos de activación excesiva de receptores de mineralocorticoides en los túbulos distales renales son alcalosis hipopotasémica y supresión de la actividad de renina plasmática [98]. Se cree que el ácido glicirretínico actúa inhibiendo la actividad 11-b-hidroxiesteroide deshidrogenasa renal, que disminuye así la conversión de cortisol en cortisona y provoca altas concentraciones renales de cortisol [102]. Como el cortisol se une a los receptores de mineralocorticoides con la misma afinidad que la aldosterona, se produce un efecto hipermineralocorticoide por el cortisol [102].

El tratamiento de los pacientes con hipermineralocorticoidismo secundario a regaliz consiste en la administración de espironolactona, que actúa como inhibidor competitivo de los receptores de mineralocorticoides. Como la mayor parte del sodio se reabsorbe en los túbulos proximales del riñón, es necesario administrar también un diurético tiacídico, que bloquea la reabsorción del sodio proximal a la porción distal de la nefrona, para lograr un efecto diurético máximo. La supresión de la actividad de 11-b-hidroxiesteroide deshidrogenasa, así como muchas de las alteraciones del equilibrio electrolítico, puede persistir casi 2 semanas después de suspender la ingesta de regaliz. La prolongada supresión de la actividad 11-b-hidroxiesteroide-deshidrogenasa parece deberse a la acción mantenida del ácido glicirretínico, porque a medida que descienden las concentraciones urinarias del ácido, la supresión de la actividad 11-b-hidroxiesteroide-deshidrogenasa se revierte [98]. Desafortunadamente, son necesarios 2-4 meses tras la interrupción del consumo de regaliz para que la función del

sistema renina-aldosterona retorne por completo a la normalidad [202].

Oleocantal

El aceite de oliva virgen extra contiene compuestos fenólicos de la familia de secoiridoides [103]. En 2005, Beauchamp et al. descubrieron que la acritud característica del aceite de oliva se atribuye a uno de esos compuestos fenólicos. La forma dialdehído de la deacetoxi-ligstrósido aglicona, que fue identificada como sustancia responsable del sabor amargo del aceite de oliva, recibió el nombre de oleocantal (oleo- por oliva, cant- que hace referencia al picor y al- de los aldehídos) por parte de los autores [104]. Se ha demostrado que el oleocantal imita la farmacología del ibuprofeno. Aunque estructuralmente distintas, ambas moléculas son irritantes orofaríngeos, y el oleocantal tiene la capacidad de inhibir las mismas enzimas ciclooxigenasas (COX) de la vía inflamatoria que el ibuprofeno. Así pues, el oleocantal es un antiinflamatorio natural que inhibe la síntesis de prostaglandinas [104-106]. Al igual que el ibuprofeno, los dos enantiómeros del oleocantal causan una inhibición dependiente de la dosis de COX-1 y COX-2, pero carecen de efectos sobre la lipooxigenasa *in vitro* [104].

Además de su actividad anti-COX, el oleocantal y el ibuprofeno activan de forma selectiva y potente el potencial receptor transitorio del canal A1 (TRPA1), un canal iónico muy importante en la señalización que se ha visto implicado en la iniciación de la respuesta de tos. Los agonistas selectivos de TRPA1 generan potenciales de acción en las fibras C broncopulmonares, y provocan así respuestas relejas defensoras [107-109]. El oleocantal del aceite de oliva produce una sensación de acritud e irritación de garganta causante de tos y carraspeo en las personas a través de los receptores TRPA1 [110]. Esta tos provocada por el oleocantal puede interpretarse erróneamente como reacción alérgica en vez de inflamatoria al aceite de oliva.

El oleocantal representa cerca del 10% de todos los compuestos fenólicos del aceite de oliva, y en el aceite de oliva «virgen extra» la concentración oscila habitualmente entre 100 y 300 mg/kg [103]. Beauchamp indicó que una dieta con 50 g de aceite de oliva al día equivaldría a una ingesta diaria de 9 mg de oleocantal. Esto corresponde aproximadamente al 10% de la dosis habitual de ibuprofeno; sin embargo, algunos creen que incluso esta ingesta discreta sería suficiente para inducir los efectos antiinflamatorios que tal vez expliquen los beneficios para la salud atribuidos a la dieta mediterránea [104]. Otros autores plantean que el consumo de aceite de oliva es mucho menor de 50 g diarios. De Lorenzo calcula que muchos consumidores de una «dieta mediterránea» ingieren menos de 0,9 mg/día [103,111].

El oleocantal ha demostrado ser termoestable cuando se expone a temperaturas de hasta 240 °C durante 90 min [112]. No hay datos sobre la absorción ni biotransformación del oleocantal tras la ingesta de aceite de oliva; por tanto, aún tiene que determinarse la biodisponibilidad de este compuesto *in vivo*, y las acciones antiinflamatorias observadas *in vitro* no han sido constatadas [112].

Debido a las similitudes farmacológicas entre el ibuprofeno y el oleocantal, habría un riesgo teórico de que el consumo de aceite de oliva pudiera provocar síntomas correspondientes a la enfermedad respiratoria agravada por el ácido acetilsali cílico (ERAAA). No hay descripciones documentadas de esas manifestaciones clínicas. Los casos publicados de reacciones alérgicas atribuidas al aceite de oliva señalan característicamente síntomas de dermatitis de contacto. La revisión bibliográfica no contiene descripciones de síntomas de alergia alimentaria mediada por IgE con el consumo de aceite de oliva.

Bibliografía

1. Sapeika N. *Food Pharmacology*. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1969.
2. Metcalfe DD. Food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;73(6):749–762.
3. Jansen SC, van Dusseldorp M, Bottema KC, et al. Intolerance to dietary biogenic amines: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91(3):233–240.
4. Hughes JM, Merson MH. Current concepts fish and shellfish poisoning. *N Engl J Med*. 1976;295(20):1117–1120.
5. Geiger E. Role of histamine in poisoning with spoiled fish. *Science*. 1955;121(3155):865–866.
6. Motil KJ, Scrimshaw NS. The role of exogenous histamine in scombroid poisoning. *Toxicol Lett*. 1979;3:219–222: 232.
7. Morrow JD, Margolies GR, Rowland J, et al. Evidence that histamine is the causative toxin of scombroid-fish poisoning. *N Engl J Med*. 1991;324(11):716–720.
8. Green JP, Prell GD, Khandelwal JK, et al. Aspects of histamine metabolism. *Agents Actions*. 1987;22(1–2):1–15.
9. Schayer RW. The metabolism of histamine in various species. *Br J Pharmacol Chemother*. 1956;11(4):472–473.
10. Sjaastad O. Fate of histamine and N-acetylhistamine administered into the human gut. *Acta Pharmacol Toxicol*. 1966;24(2):189–202.
11. Kusche J, Schmidt J, Schmidt A, et al. Diamine oxidases in the small intestine of rabbits, dogs and pigs: separation from soluble monoamine oxidases and substrate specificity of the enzymes. *Agents Actions*. 1975;5(5):440–441.
12. Senanayake N, Vyravanathan S. Histamine reactions due to ingestion of tuna fish (Thunnus argentivittatus) in patients on anti-tuberculosis therapy. *Toxicon*. 1981;19(1):184–185.
13. Uragoda CG, Kottegoda SR. Adverse reactions to isoniazid on ingestion of fish with a high histamine content. *Tubercle*. 1977;58(2):83–89.
14. Miki M, Ishikawa T, Okayama H. An outbreak of histamine poisoning after ingestion of the ground saury paste in eight patients taking isoniazid in tuberculous ward. *Intern Med*. 2005;44(11):1133–1136.
15. Sattler J, Lorenz W. Intestinal diamine oxidases and enteral-induced histaminosis: studies on three prognostic variables in an epidemiological model. *J Neural Transm Suppl*. 1990;32:291–314.
16. Feldman JM. Histaminuria from histamine-rich foods. *Arch Intern Med*. 1983;143(11):2099–2102.
17. Malone MH, Metcalfe DD. Histamine in foods: its possible role in non-allergic adverse reactions to ingestants. *N Engl Reg Allergy Proc*.

1986;7(3):241–245.
18. Kanny G, Gerbaux V, Olszewski A, et al. No correlation between wine intolerance and histamine content of wine. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(2):375–378.
19. Chin KW, Garriga MM, Metcalfe DD. The histamine content of oriental foods. *Food Chem Toxicol*. 1989;27(5):283–287.
20. Morii H, Kasama K, Herrera-Espinoza R. Cloning and sequencing of the histidine decarboxylase gene from Photobacterium phosphoreum and its functional expression in Escherichia coli. *J Food Prot*. 2006;69(8):1768–1776.
21. US FDA Defect action levels for histamine in tuna: availability of a guide. *Fed Reg*. 1982;47:487.
22. Chegini S, Metcalfe DD. Contemporary issues in food allergy: seafood toxin-induced disease in the differential diagnosis of allergic reactions. *Allergy Asthma Proc*. 2005;26(3):183–190.
23. Ricci G, Zannoni M, Cigolini D, et al. Tryptase serum level as a possible indicator of scombroid syndrome. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48(3):203–206.
24. Staruszkiewicz WF, Barnett JD, Rogers PL, et al. Effects of on-board and dockside handling on the formation of biogenic amines in mahimahi (Coryphaena hippurus), skipjack tuna (Katsuwonus pelamis), and yellowfin tuna (Thunnus albacares). *J Food Prot*. 2004;67(1):134–141.
25. Gellert GA, Ralls J, Brown C, et al. Scombroid fish poisoning. Underreporting and prevention among noncommercial recreational fishers. *West J Med*. 1992;157(6):645–647.
26. AmericanAcademy of Allergy and Immunology Committee on Adverse Reactions to Foods. *Adverse Reactions to Foods*. US Department of Health and Human Services, 1984.
27. Lan NC, Heinzmann C, Gal A, et al. Human monoamine oxidase A and B genes map to Xp. 11. 23 and are deleted in a patient with Norrie disease. *Genomics*. 1989;4(4):552–559.
28. Grimsby J, Chen K, Wang LJ, et al. Human monoamine oxidase A and B genes exhibit identical exon-intron organization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88(9):3637–3641.
29. Kanazawa I. Short review on monoamine oxidase and its inhibitors. *Eur Neurol*. 1994;34(Suppl 3):36–39.
30. Lenders JW, Eisenhofer G, Abeling NG, et al. Specific genetic deficiencies of the A and B isoenzymes of monoamine oxidase are characterized by distinct neurochemical and clinical phenotypes. *J Clin Invest*. 1996;97(4):1010–1019.
31. Marley E, Blackwell B. Interactions of monoamine oxidase inhibitors, amines, and foodstuffs. *Adv Pharmacol Chemother*. 1970;8:185–349.
32. Food interacting with MAO inhibitors. *Med Lett Drugs Ther*. 1989;31(785):11–12.

33. Da Prada M, Zurcher G. Tyramine content of preserved and fermented foods or condiments of Far Eastern cuisine. *Psychopharmacology (Berl)*. 1992;106(Suppl):S32–S34.
34. Raiteri M, Levi G. A reinterpretation of tyramine sympathomimetic effect and tachyphylaxis. *J Neurosci Res*. 1986;16(2):439–441.
35. Smith I, Kellow AH, Hanington E. A clinical and biochemical correlation between tyramine and migraine headache. *Headache*. 1970;10(2):43–52.
36. Moffett A, Swash M, Scott DF. Effect of tyramine in migraine: a double-blind study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1972;35(4):496–499.
37. Ziegler DK, Stewart R. Failure of tyramine to induce migraine. *Neurology*. 1977;27(8):725–726.
38. Martin VT, Behbehani MM. Toward a rational understanding of migraine trigger factors. *Med Clin North Am*. 2001;85(4):911–941.
39. Millichap JG, Yee MM. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. *Pediatr Neurol*. 2003;28(1):9–15.
40. Chaytor JP, Crathorne B, Saxby MJ. The identification and significance of 2-phenylethylamine in foods. *J Sci Food Agric*. 1975;26(5):593–598.
41. Zeller EA, Mosnaim AD, Borison RL, et al. Phenylethylamine: studies on the mechanism of its physiological action. *Adv Biochem Psychopharmacol*. 1976;15:75–86.
42. Sabelli HC, Borison RL. 2-Phenylethylamine and other adrenergic modulators. *Adv Biochem Psychopharmacol*. 1976;15:69–74.
43. Sandler M, Youdim MB, Hanington E. A phenylethylamine oxidising defect in migraine. *Nature*. 1974;250(464):335–337.
44. Feldman JM, Lee EM. Serotonin content of foods: effect on urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid. *Am J Clin Nutr*. 1985;42(4):639–643.
45. Crout JR, Sjoerdsma A. The clinical and laboratory significance of serotonin and catechol amines in bananas. *N Engl J Med*. 1959;261(1):23–26.
46. Spiller GA. Overview of the methylxanthine beverages and foods and their effect on health. *Prog Clin Biol Res*. 1984;158:1–7.
47. Craig CR, Stitzel RE. *Modern Pharmacology*. Boston, MA: Little, Brown & Co; 1997: pp. 383-385.
48. Marchbanks CR. Drug-drug interactions with fluoroquinolones. *Pharmacotherapy*. 1993;13(2 Pt 2):23S–28S.
49. Terada H, Sakabe Y. High-performance liquid chromatographic determination of theobromine, theophylline and caffeine in food products. *J Chromatogr*. 1984;291:453–459.
50. USDA. USDA Nutrient Database for Standard Reference, Release 23, 2010.
51. Higgins JP, Tuttle TD, Higgins CL. Energy beverages: content and safety. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(11):1033–1041.
52. Chin JM, Merves ML, Goldberger BA, et al. Caffeine content of

brewed teas. *J Anal Toxicol*. 2008;32(8):702–704.
53. Chou KH, Bell LN. Caffeine content of prepackaged national-brand and private-label carbonated beverages. *J Food Sci*. 2007;72(6):C337–C342.
54. Greden JF. Anxiety or caffeinism: a diagnostic dilemma. *Am J Psychiatry*. 1974;131(10):1089–1092.
55. Charney DS, Heninger GR, Jatlow PI. Increased anxiogenic effects of caffeine in panic disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42(3):233–243.
56. Bruce MS, Lader M. Caffeine abstention in the management of anxiety disorders. *Psychol Med*. 1989;19(1):211–214.
57. Nutt D, Lawson C, Panic attacks. A neurochemical overview of models and mechanisms. *Br J Psychiatry*. 1992;160:165–178.
58. Pola J, Subiza J, Armentia A, et al. Urticaria caused by caffeine. *Ann Allergy*. 1988;60(3):207–208.
59. Quirce Gancedo S, Freire P, Fernandez Rivas M, et al. Urticaria from caffeine. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88(4):680–681.
60. Cordell GA, Araujo OE. Capsaicin: identification, nomenclature, and pharmacotherapy. *Ann Pharmacother*. 1993;27(3):330–336.
61. Mack RB, Capsicum annum. Another revenge from Montezuma. *N C Med J*. 1994;55(5):198–200.
62. Bernstein JA, Davis BP, Picard JK, et al. A randomized, double-blind, parallel trial comparing capsaicin nasal spray with placebo in subjects with a significant component of nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107(2):171–178.
63. Henkin R. Cooling the burn from hot peppers. *J Am Med Assoc*. 1991;266(19):2766.
64. Serio FG, Siegel MA, Slade BE. Plasma cell gingivitis of unusual origin. A case report. *J Periodontol*. 1991;62(6):390–393.
65. Myers BM, Smith JL, Graham DY. Effect of red pepper and black pepper on the stomach. *Am J Gastroenterol*. 1987;82(3):211–214.
66. Bartholomew LG, Carlson HC. An unusual cause of acute gastroenteritis. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(7):675–676.
67. Landau O, Gutman H, Ganor A, et al. Post-pepper pain, perforation, and peritonitis. *J Am Med Assoc*. 1992;268(13):1686.
68. Blanc P, Liu D, Juarez C, et al. Cough in hot pepper workers. *Chest*. 1991;99(1):27–32.
69. Rubin HR, Wu AW, Tunis S. WARNING—inhaling tabasco products can be hazardous to your health. *West J Med*. 1991;155(5):550.
70. Burnett JW. Capsicum pepper dermatitis. *Cutis*. 1989;43(6):534.
71. Craig CR, Stitzel RE. *Modern Pharmacology*. Boston, MA: Little, Brown & Co; 1994: pp. 451-457.
72. Greenberg SS, Xie J, Wang Y, et al. Ethanol relaxes pulmonary artery by release of prostaglandin and nitric oxide. *Alcohol*. 1993;10(1):21–29.
73. Davda RK, Chandler LJ, Crews FT, et al. Ethanol enhances the endothelial nitric oxide synthase response to agonists. *Hypertension*.

1993;21(6 Pt 2):939–943.
74. Malpas SC, Robinson BJ, Maling TJ. Mechanism of ethanol-induced vasodilation. *J Appl Physiol*. 1990;68(2):731–734.
75. Robinson RW, White DP, Zwillich CW. Moderate alcohol ingestion increases upper airway resistance in normal subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132(6):1238–1241.
76. Crabb DW, Dipple KM, Thomasson HR. Alcohol sensitivity, alcohol metabolism, risk of alcoholism, and the role of alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes. *J Lab Clin Med*. 1993;122(3):234–240.
77. Yoshida A. Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes related to alcohol sensitivity and alcoholic diseases. *Alcohol Alcohol*. 1994;29(6):693–696.
78. Wall TL, Nemeroff CB, Ritchie JC, et al. Cortisol responses following placebo and alcohol in Asians with different ALDH2 genotypes. *J Stud Alcohol*. 1994;55(2):207–213.
79. Lerman B, Bodony R. Ethanol sensitivity. *Ann Emerg Med*. 1991;20(10):1128–1130.
80. Yu PH, Fang CY, Dyck LE. Cutaneous vasomotor sensitivity to ethanol and acetaldehyde: subtypes of alcohol-flushing response among Chinese. *Alcohol Clin Exp Res*. 1990;14(6):932–936.
81. Sapeika N. Pharmacodynamic action of natural food. *World Rev Nutr Diet*. 1978;29:115–123.
82. Mack RB. Toxic encounters of the dangerous kind. The nutmeg connection. *N C Med J*. 1982;43(6):439.
83. Farnsworth NR. Nutmeg and epena snuff: differing hallucinogens. *Am J Psychiatry*. 1979;136(6):858–859.
84. Van Gils C, Cox PA. Ethnobotany of nutmeg in the Spice Islands. *J Ethnopharmacol*. 1994;42(2):117–124.
85. Archer AW. Determination of safrole and myristicin in nutmeg and mace by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr*. 1988;438(1):117–121.
86. Abernethy MK, Becker LB. Acute nutmeg intoxication. *Am J Emerg Med*. 1992;10(5):429–430.
87. Brenner N, Frank OS, Knight E. Chronic nutmeg psychosis. *J R Soc Med*. 1993;86(3):179–180.
88. Payne RB. Nutmeg intoxication. *N Engl J Med*. 1963;269:36–39.
89. Ahmad A, Thompson HS. Nutmeg mydriasis. *J Am Med Assoc*. 1975;234(3):274.
90. Lauharanta J. Photochemotherapy. *Clin Dermatol*. 1997;15(5):769–780.
91. Beier RC. Natural pesticides and bioactive components in foods. *Rev Environ Contam Toxicol*. 1990;113:47–137.
92. Zaynoun ST, Aftimos BG, Abi Ali, et al. Ficus carica; isolation and quantification of the photoactive components. *Contact Derm*. 1984;11(1):21–25.
93. Watemberg N, Urkin Y, Witztum A. Phytophotodermatitis due to figs.

Cutis. 1991;48(2):151–152.
94. Hopkins J. The glycoalkaloids: naturally of interest (but a hot potato?). *Food Chem Toxicol*. 1995;33(4):323–328.
95. Ware GW. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. New York: Springer-Verlag; 1990.
96. Slanina P. Solanine (glycoalkaloids) in potatoes: toxicological evaluation. *Food Chem Toxicol*. 1990;28(11):759–761.
97. Mensinga TT, Sips AJ, Rompelberg CJ, et al. Potato glycoalkaloids and adverse effects in humans: an ascending dose study. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2005;41(1):66–72.
98. Walker BR, Edwards CR. Licorice-induced hypertension and syndromes of apparent mineralocorticoid excess. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1994;23(2):359–377.
99. Shibata S. A drug over the millennia: pharmacognosy, chemistry, and pharmacology of licorice. *Yakugaku Zasshi*. 2000;120(10):849–862.
100. Davis EA, Morris DJ. Medicinal uses of licorice through the millennia: the good and plenty of it. *Mol Cell Endocrinol*. 1991;78(1–2):1–6.
101. Robinson HJ, Harrison FS, Nicholson JT. Cardiac abnormalities due to licorice intoxication. *Pa Med*. 1971;74(3):51–54.
102. Farese Jr RV, Biglieri EG, Shackleton CH, et al. Licorice-induced hypermineralocorticoidism. *N Engl J Med*. 1991;325(17):1223–1227.
103. Fogliano V, Sacchi R. Oleocanthal in olive oil: between myth and reality. *Mol Nutr Food Res*. 2006;50(1):5–6.
104. Beauchamp GK, Keast RS, Morel D, et al. Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature*. 2005;437(7055):45–46.
105. Breslin PA, Gingrich TN, Green BG. Ibuprofen as a chemesthetic stimulus: evidence of a novel mechanism of throat irritation. *Chem Senses*. 2001;26(1):55–65.
106. Cicerale S, Breslin PA, Beauchamp GK, et al. Sensory characterization of the irritant properties of oleocanthal, a natural anti-inflammatory agent in extra virgin olive oils. *Chem Senses*. 2009;34(4):333–339.
107. Geppetti P, Patacchini R, Nassini R, et al. Cough: the emerging role of the TRPA1 channel. *Lung*. 2010;188(Suppl 1):S63–S68.
108. Nassenstein C, Kwong K, Taylor-Clark T, et al. Expression and function of the ion channel TRPA1 in vagal afferent nerves innervating mouse lungs. *J Physiol*. 2008;586(6):1595–1604.
109. Belvisi MG, Dubuis E, Birrell MA. Transient receptor potential A1 channels: insights into cough and airway inflammatory disease. *Chest*. 2011;140(4):1040–1047.
110. Peyrot des Gachons C, Uchida K, Bryant B, et al. Unusual pungency from extra-virgin olive oil is attributable to restricted spatial expression of the receptor of oleocanthal. *J Neurosci*. 2011;31(3):999–1009.
111. De Lorenzo A, Alberti A, Andreoli A, et al. Food habits in a southern Italian town (Nicotera) in 1960 and 1996: still a reference Italian

Mediterranean diet? *Diabetes Nutr Metab*. 2001;14(3):121–125.
112. Lucas L, Russell A, Keast R. Molecular mechanisms of inflammation. Anti-inflammatory benefits of virgin olive oil and the phenolic compound oleocanthal. *Curr Pharm Des*. 2011;17(8):754–768.

36

Abordaje de la alergia alimentaria

Maria Laura Acebal[1]

Anne Muñoz-Furlong[2]

Hugh A. Sampson[3]

[1] *Food Allergy Research & Education, Washington, DC, USA*
[2] *The Food Allergy & Anaphylaxis Network, Fairfax, VA, USA*
[3] *Translational Biomedical Sciences, Jaffe Food Allergy Institute Department of Pediatrics, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA*

Conceptos clave

- La evitación absoluta del alérgeno es esencial para tratar la alergia alimentaria y prevenir reacciones alérgicas.
- Las personas con alergias alimentarias deben tener la precaución de leer todas las etiquetas de ingredientes, en todas las ocasiones, para prevenir ingestas accidentales. Las declaraciones de advertencia, es decir, «puede contener», han resultado frustrantes a los consumidores alérgicos, a quienes hay que indicar que eviten los productos con estas etiquetas.
- Incluso restos de alérgenos alimentarios pueden causar reacciones graves, por lo que la posibilidad de contacto cruzado en las prácticas de producción de alimentos, restaurantes, o incluso al cocinar en casa suponen problemas para las familias que se ocupan de alergias alimentarias.

- La presencia de una alergia alimentaria en un miembro de la familia afecta significativamente a la calidad de vida de toda la familia.
- Los pacientes con riesgo elevado de anafilaxia son adolescentes y adultos jóvenes, que se embarcan en conductas de riesgo.
- Con unos dos alumnos por aula, los colegios deben contar con directrices por escrito con el fin de atender a los alumnos con alergias alimentarias, y el personal tiene que estar formado para reconocer y tratar urgencias anafilácticas. La adrenalina es el fármaco de elección en el tratamiento de las reacciones anafilácticas.
- Comer fuera de casa con alergias alimentarias exige estar siempre al acecho. Las reacciones en restaurantes están causadas por varios factores.
- Los viajes en avión pueden ser intimidantes para las personas con alergias alimentarias, especialmente al cacahuete. Se recomienda planificar con antelación y coordinarse con la compañía aérea.

Introducción

Las reacciones alérgicas alimentarias abarcan un conjunto de síntomas que oscilan de leves a potencialmente mortales a reacciones anafilácticas letales. La relación entre alimento y reacción puede ser muy clara, como en la reacción aguda mediada por IgE siguiente a la ingesta de cacahuete. En esos casos, la eliminación del alimento debería prevenir el inicio de los síntomas. Sin embargo, la contribución global de un alimento a la producción de dermatitis atópica o gastroenteritis eosinófila podría entenderse peor, y la eliminación del antígeno responsable no siempre provoca la resolución completa de la enfermedad.

En pacientes con alergias alimentarias, la evitación del alimento responsable es la clave para prevenir reacciones alérgicas. Por desgracia, resulta complicado evitar por completo el alimento, porque los alérgenos alimentarios pueden esconderse en otros alimentos. Por tanto, todos los pacientes precisan instrucciones por escrito sobre el tratamiento urgente de una reacción. El tratamiento de la alergia alimentaria consiste en intentos de prevenir la sensibilización, medicamentos para prevenir o paliar los síntomas asociados a la ingesta del antígeno y, posiblemente, inmunoterapia oral, una estrategia reciente.

Este capítulo se ocupa de aspectos del abordaje de las alergias alimentarias en la vida cotidiana del paciente. Para aquellos pacientes que busquen recursos adicionales sobre los aspectos clínicos de la alergia alimentaria, incluidos diagnóstico y tratamiento, una referencia excelente es el resumen no técnico de las «Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States» (diciembre de 2011), National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH. Este documento se creó específicamente para el público general y destaca la información más importante destinada a pacientes, familias y cuidadores, con el fin de que trabajen conjuntamente con los profesionales sanitarios y que sean capaces de ocuparse con éxito de las alergias alimentarias (*Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary for Patients, Families, and Caregivers. En:*
http://www.niaid.nih.gov/topics/foodAllergy/clinical/Documents/Faguideline

Evitación de alérgenos

La mejor estrategia para el tratamiento de la auténtica hipersensibilidad alimentaria es la evitación total del alérgeno. Resulta esencial informar a los pacientes sobre el alérgeno, incluidos los tipos de alimentos en que podría estar presente y los distintos nombres usados para identificar el alérgeno en las declaraciones de ingredientes.

Identificación del alérgeno

Casi 200 alimentos han sido descritos como causa de reacciones alérgicas [1]. Sin embargo, los alimentos implicados con más frecuencia en los pacientes con alergias alimentarias en EE. UU. son huevo, cacahuete, leche, soja, trigo, pescado, marisco, frutos secos (nuez pecana, almendra, nuez, pistacho, anacardo, avellana, nuez de Brasil, etc.) y semillas de sésamo. Aunque parece razonablemente posible evitar el alimento responsable planeando minuciosamente el menú y leyendo con cuidado las etiquetas, en realidad resulta bastante complejo. La bibliografía está repleta de descripciones de exposiciones accidentales de personas con hipersensibilidad alimentaria provocadas por el mismo antígeno que intentan evitar con todas sus fuerzas, y un estudio prospectivo reciente de 512 niños preescolares reflejó 1.171 reacciones a lo largo de 3 años, es decir, una tasa de reacción anual de 0,81 [2]. Incluso cantidades minúsculas de un alérgeno pueden provocar reacciones graves en pacientes extremadamente sensibles. La siguiente sección identifica posibles áreas problemáticas y aporta indicaciones para instruir a los pacientes sobre estrategias de evitación.

Lectura de etiquetas

Las personas con alergia alimentaria tienen que leer la etiqueta de ingredientes en todos los alimentos. Este paso debe repetirse cada vez que vayan a la compra, porque los ingredientes pueden cambiar sin avisar. Para algunas personas, la lectura de etiquetas lleva hasta 2 h en cada compra. También hay que comprobar los componentes de productos de baño y cosméticos, ya que algunos contienen extractos de alérgenos alimentarios frecuentes, como almendras o leche. La comida de mascotas contiene en ocasiones trigo, huevos, leche o cacahuetes. Hay niños que han sufrido una reacción tras lamerles un perro que había ingerido comida con un alérgeno alimentario. Como los preescolares se llevan a la boca cosas que están el suelo, comida de mascotas incluida, hay que ser especialmente cuidadoso y atento a la hora de seleccionar el alimento de los animales de compañía. Ciertos medicamentos, por ejemplo, inhaladores en polvo seco [3], pueden contener alérgenos, y hay que recalcar una vez más la necesidad de leer la etiqueta de ingredientes de todos los productos todo el tiempo.

Con el fin de minimizar la posibilidad de pasar por alto un alérgeno, las familias refieren que leen el etiquetado tres veces: en la tienda, antes de colocar los productos en casa y antes de servir el alimento al niño alérgico. Algunos dicen que solo se dieron cuenta del alérgeno en la tercera lectura, lo que justifica la necesidad de esta estrategia especialmente cautelosa. Otros leen la etiqueta del final al principio, del último ingrediente al primero, para asegurar un escrutinio total.

También es importante conocer las reglas y marcas conformes a la ley judaica para facilitar la lectura del etiquetado. Una «D» indica que un producto contiene lácteos, incluso sin declarar su presencia en la lista de ingredientes. Los productos que muestran una «D» en la etiqueta frontal, pero no incluyen leche entre sus ingredientes, son algunas marcas de atún, pan de molde en rebanadas y palitos de pan, cereales de desayuno, galletas, sucedáneo de sabor a mantequilla, sirope para tortitas, *pretzels*, tentempiés a base de fruta, y mezclas y glaseados para tartas. La marca «D.E.» *(dairy equipment)* en una etiqueta significa que el producto fue fabricado en equipos usados también para producir alimentos con lácteos. Como resultado, es posible que el producto contenga cantidades mínimas de proteína de leche [4].

«Parve» o «pareve» en una etiqueta indica que una instancia rabínica ha determinado que el producto no contiene lácteos. Sin embargo, en la ley judaica, un producto alimentario puede contener una pequeña cantidad de leche y aun así seguir cumpliendo las especificaciones religiosas de «parve» [5]. Se ha descrito anafilaxia en niños sensibles a la leche tras la ingesta de alimentos marcados como «parve» [4]. En consecuencia, los productos designados «parve» no siempre son seguros para las personas con alergia a la leche.

Una ley muy importante sobre el etiquetado de alérgenos alimentarios que cambió el panorama de las familias estadounidenses con alergias alimentarias entró en vigor el 1 de enero de 2006. La *Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act of 2004* (FALCPA; Pub. L. No. 108-282, título II, párrafo 202(1)(B), 118 Stat. 905 [codificada como enmendada en secciones dispersas de 21 U.S.C.]) dicta que los productos alimentos envasados deben declarar, en lenguaje común, la presencia de un alérgeno alimentario principal: 1) en la lista de ingredientes; 2) a través de la frase «contiene *alérgeno*», o 3) mediante el uso de una declaración entre paréntesis tras el término científico en un ingrediente, por ejemplo, «albúmina (huevo)». En el caso de pescado, marisco y frutos secos, tiene que estar reseñado el tipo específico, como salmón, gamba, anacardo. Los «alérgenos alimentarios principales» son cacahuetes, frutos secos, leche, huevo, trigo, soja, pescado y marisco (crustáceos) (FALCPA párrafo 202 (2)(A), 203 (a)). Estos ocho alérgenos a menudo reciben el nombre de «los ocho principales».

Los requisitos de etiquetado de la FALCPA también se aplican a alérgenos presentes en colorantes, saborizantes y especias. Anteriormente, los alérgenos se englobaban simplemente en términos colectivos como «saborizantes naturales».

Antes de la implantación de la FALCPA, para evitar correctamente los alimentos a los que eran alérgicos, los pacientes tenían que aprenderse todos los nombres científicos y técnicos de alimentos que podían aparecer en las etiquetas. Por ejemplo, la presencia de proteína de leche estaba indicada por *suero de leche* o *caseinato de amonio*, y los huevos, por *albúmina* o *globulina* (tabla 36.1). Joshi describió que, de 91 parejas de progenitores que participaron en un estudio sobre lectura de etiquetas en una clínica de alergias, menos del 10% de los que tenían que evitar la leche eran capaces de localizar las «palabras referidas a la leche» en una etiqueta, solo el 54% de los dedicados al cacahuete identificaban correctamente este alérgeno, y únicamente el 22% detectaba la soja [5]. El 90% de los progenitores con puntuaciones casi perfectas en la lectura de etiquetas pertenecía a la Food Allergy & Anaphylaxis Network (FAAN), lo que respalda la necesidad de una instrucción correcta sobre lectura de etiquetas para pacientes y familias. Hoy en día, estos términos siguen siendo relevantes en aquellos productos no cubiertos por la FALCPA, pero con el potencial de inclusión de un alérgeno alimentario como ingrediente, en concreto cosméticos, productos de baño, lociones, comida para mascotas y medicinas. En los ocho alérgenos principales, la FALCPA obliga a que sea su nombre en «inglés común» y no científico el que conste en la etiqueta de ingredientes de alimentos envasados.

Tabla 36.1

Lista parcial de sinónimos de alérgenos alimentarios frecuentes.

Proteína de leche
Caseinato de amonio
Caseína
Crema
Suero
Mantequilla india
No lácteos
Proteína de soja
Edamame
Salsa shoyu
Proteína de trigo
Semolina
Harina de *crackers*
Cacahuetes
Valencias
Cacahuetes en su vaina
Pienso con frutos secos
Frutos secos variados

La FAAN (Fairfax, Virginia: 800-929-4040, www.foodallergy.org) proporciona tarjetas plastificadas tamaño cartera para facilitar la identificación de alérgenos. Estas tarjetas de «cómo leer etiquetas» contienen listas de sinónimos y códigos bajo los cuales pueden estar disfrazados leche, huevos, trigo, cacahuete, soja, marisco y frutos secos. Las tarjetas se actualizan a medida que se identifican nuevos términos.

Aunque la FALCPA simplificó enormemente la tarea de lectura de etiquetado para los ocho alérgenos principales, esta ley ciertamente no ha resuelto todos los asuntos concernientes al etiquetado de alérgenos.

Las declaraciones de advertencia o frases de «puede contener», cuyo uso se ha disparado en los últimos años, no están cubiertas en absoluto por la FALCPA. Estas declaraciones de advertencia sobre alérgenos son voluntarias; como resultado, los fabricantes tienen sus propios criterios respecto a las ocasiones y frases que usarán en los productos. Ejemplos de estas declaraciones son «puede contener cacahuetes», «fabricado en un centro que también procesa frutos secos»; «fabricado en una planta que también procesa leche, huevos y trigo», y «producido con equipo compartido con frutos secos».

Muchos pacientes refieren sentirse frustrados por sus opciones reducidas de elegir alimentos debido a la proliferación de productos con estas declaraciones de advertencia en el mercado; otros han decidido ignorarlas por completo. Esto debe desaconsejarse. La industria alimentaria indica que estos mensajes tienen como fin alertar a los pacientes de que hay una

posibilidad de que el producto contenga el alérgeno reseñado en la declaración de advertencia. La FDA ha notificado a la industria que estas declaraciones de advertencia de alérgenos no deben sustituir a las buenas prácticas de fabricación (Shank FR. Notice to Manufacturers: *Label Declaration of Allergenic Substances in Foods.* 6 octubre 1996. US Food and Drug Administration Center for Food Safety and Applied Nutrition). Hasta que existan directrices fijas o regulaciones sobre las condiciones de uso de estas declaraciones, es mejor pecar de prudente y evitar estos productos. Un estudio de Hefle et al. encontró que 2 de 51 productos (4%) marcados con «puede contener», 3 de 57 (5%) señalados como producidos en «equipo compartido» y 7 de 68 (10%) calificados de producidos en una «planta compartida» contenían de hecho el alérgeno alimentario [6]. Los investigadores también encontraron un desinterés creciente por ese tipo de etiquetas en los pacientes con alergia alimentaria.

Otra triquiñuela del etiquetado aún presente es el uso del término «no lácteo» en alimentos que contienen proteínas derivadas de la leche, como caseína o caseinatos. Ejemplos de alimentos marcados como no lácteos que pueden contener leche son cremas para café, nata y sucedáneos de queso. Se han producido varias reacciones en niños cuyas familias interpretaron que «no lácteo» significaba «sin lácteos» y no leyeron los ingredientes en la parte de atrás del envase.

Una práctica de etiquetado que puede poner en riesgo a los pacientes es dejar el alérgeno alimentario en el último lugar de la lista de ingredientes. Los pacientes han referido la ingesta de productos con el alérgeno como último ingrediente. Como no sufrieron reacción, determinan que el ingrediente no está presente o que ya no son alérgicos. Ambos son falsos. En un caso, una joven adolescente consumió un producto de panadería que reseñaba la harina de cacahuete en último lugar, mientras decía a su amiga que lo había hecho antes sin sufrir reacciones. Por desgracia, el producto sí contenía cacahuetes y falleció poco después por la reacción.

Se recomienda a los pacientes ponerse en contacto con el fabricante si tienen problemas para interpretar la etiqueta de un alimento. Con el fin de conseguir la información buscada, los pacientes deben ser lo más concretos posible, preguntando, por ejemplo, «¿Este producto contiene soja?», en vez de «¿Qué significa la declaración "puede contener"?». La mayoría de los grandes fabricantes proporcionará la información específica de alérgenos. Las empresas que no lo hagan o no puedan hacerlo deben evitarse. Es posible que los alimentos importados supongan un riesgo, aunque deben cumplir las normas de etiquetado estadounidenses. Las regulaciones de etiquetado de otros países no son tan estrictas como en EE. UU., y los distribuidores estadounidenses a menudo no asumen la responsabilidad de rastrear la información sobre ingredientes de la fuente extranjera. La mayoría de los productos que causan reacciones a personas con alergia a cacahuetes o frutos secos son postres o productos de panadería [7,8]. Resulta prudente que los pacientes eviten estos tipos de alimentos a menos que los preparen en casa.

Algunos alimentos son aparentemente tan claros que el paciente no cree necesario escrutar la etiqueta de ingredientes en busca de alérgenos. En otros casos, se considera tan improbable que el producto contenga un alérgeno que nunca revisan la etiqueta (tabla 36.2). Hay que revisar las etiquetas de ingredientes en todos los productos.

Tabla 36.2

Fuentes inesperadas de alérgenos frecuentes.

Alimento	Ingrediente
Salsa Worcestershire	Anchoas, sardinas
Salsa de soja	Trigo
Sabor de imitación a mantequilla	Proteína de leche
Jamón con agua añadida, embutidos, algunas salchichas y perritos calientes	Leche o soja
Salsa agridulce	Trigo o soja
Sorbetes	Huevo
Puré de boniatos	Cacahuete
Pizza	Huevo
Mantequilla de cacahuete baja en grasa	Soja
Comida para mascotas[a]	Huevos, trigo, leche, cacahuetes y soja
Cosméticos y productos de baño	Leche, frutos secos, huevo, trigo
Sucedáneo de patas de cangrejo	Trigo, pescado, huevo
Patatas fritas de bolsa sabor a barbacoa	Leche
Salsa pesto	Cacahuetes, pistachos, nueces, piñones

[a] Es posible que los preescolares tomen comida para mascotas del suelo.

Las listas de alimentos «seguros» comercializados son una petición popular de padres atareados que buscan «atajos» en la lectura de etiquetas. Los fabricantes cambian los ingredientes sin avisar, haciendo que esas listas sean potencialmente peligrosas. Una lista de productos «seguros» puede quedarse desfasada rápidamente y la información incorrecta de la lista conduce a una reacción, especialmente porque estas listas a menudo se copian y comparten con cuidadores, profesores y otros, y las listas antiguas no siempre se retiran y sustituyen. En un ejemplo, un colegio con guardería publicó una lista de esas que incluía una tienda de donuts «seguros respecto a cacahuete y frutos secos». Meses después, el establecimiento añadió un producto con frutos secos producido en el mismo equipo que los donuts «básicos». En otro caso, la madre de un niño con alergia a la leche entregó una lista de productos seguros. A la madre se le olvidó actualizar la lista cuando algunos de los productos fueron reformulados para incluir la leche. El personal del colegio no tenía claro si el producto o la lista entregada por la madre eran seguros.

En ocasiones, los fabricantes cometen errores de etiquetado o envasado al incluir alérgenos no declarados en un producto, colocar productos en el envase equivocado o usar etiquetas desfasadas con información incompleta de los ingredientes.

Las retiradas del mercado debidas a alérgenos no declarados fueron la primera causa de retirada de alimentos a principios de 2011, según los informes de la FDA. Estas situaciones suponen un riesgo especial para las personas con alergias alimentarias. La FDA exige que los productos con etiquetas incorrectas sean retirados del mercado. Con el fin de hacer llegar rápidamente la información a la comunidad de alérgicos cuando aparecen

estas situaciones, la FAAN ha desarrollado un sistema de alerta especial de alergias. La información sobre el error, nombre del producto, código y otros criterios se remite por correo electrónico y se incluye en la página web de la FAAN (www.foodallergy.org). Hay que recomendar encarecidamente a todos los pacientes con alergias alimentarias que se registren para recibir esas notificaciones gratuitas de alerta especial ante alergias.

Contacto cruzado

Incluso con un etiquetado minucioso, sigue siendo posible que alérgenos no patentes contaminen un alimento. El contacto cruzado puede producirse durante el procesamiento de alimentos con la introducción de un alérgeno alimentario no intencionado en el producto. Los fabricantes de alimentos manejan de diversas formas estas situaciones, ya que las declaraciones de advertencia o frases «puede contener» en las etiquetas de ingredientes son totalmente voluntarias y no requeridas por la FALCPA. Aunque las líneas de producción se limpian exhaustivamente entre cada tanda de productos, en ocasiones se cometen errores. Se ha descrito que algunos chocolates negros se fabrican en la misma línea que productos con leche (p. ej., chocolate con leche), lo que posibilita el contacto con alérgenos de la leche.

Las barritas de cereales a menudo se producen en la misma línea que productos que contienen cacahuetes o mezclas de frutos secos, lo que permitiría que las barritas se contaminen con sustancias no reseñadas en la etiqueta. A veces, un producto incorpora un ingrediente desprendido de otro producto. Por ejemplo, trozos pequeños de cacahuetes o frutos secos pueden permanecer en el material después de una limpieza exhaustiva y desprenderse en la siguiente tanda de producción.

Varios tipos de mantequilla de frutos secos, cacahuete incluida, se fabrican a menudo en la misma línea de producción, lo que permite la contaminación del siguiente producto. El helado con frutos secos puede «reciclarse» al retirar los frutos secos de modo que sea posible emplear la base para otro sabor de helado. Esta práctica provoca la contaminación no sospechada con alérgenos de frutos secos. Los expertos de la industria alimentaria recomiendan actualmente que las empresas tengan precaución a la hora de reutilizar materiales. Aunque los grandes fabricantes siguen este consejo, es posible que las pequeñas empresas no lo hagan.

Además de los alimentos envasados, otra fuente potencial de contaminación está en la tienda de comestibles. Los envases de alimentos a granel pueden usarse para distintos productos, sin apenas limpieza (o ninguna) al cambiar de uno a otro, y es posible que los dependientes pasen inadvertidamente una cucharada de un envase a otro. El queso suele cortarse en la misma máquina que los embutidos, lo que hace posible el contacto cruzado. Es práctica habitual colocar varios tipos de donuts, cruasanes y magdalenas juntos en vitrinas de exposición, donde es probable que entren en contacto o en los que se usa la misma paleta de servir para todos.

La evitación de estos tipos de alimentos de alto riesgo ayudará a minimizar las probabilidades del paciente de sufrir una ingesta accidental del alimento al que es alérgico.

Fuentes de contacto cruzado

Líneas de producción/fabricación
Cortadores de embutidos
Envases de alimentos a granel
Vitrinas de exposición de repostería
Utensilios de servir y cucharas de helado
Restaurantes tipo bufé

Cocinado

Las familias tienen que aprender a adaptar las recetas y efectuar las sustituciones oportunas para garantizar la seguridad en caso de alergia. Con frecuencia, toda la familia decide seguir la dieta restringida y evita llevar el alérgeno a casa, de modo que esta sea un lugar seguro para el niño. También minimiza el tiempo destinado a cocinar y las posibilidades de contacto cruzado entre alimentos con y sin alérgenos.

Otras familias prefieren llevar el alérgeno al domicilio y utilizarlo para simular situaciones que el niño puede encontrar fuera de casa. A menudo cuentan con áreas marcadas en la despensa y el frigorífico destinadas a los alimentos sin alérgenos; algunos colocan pegatinas en todos los productos: las verdes significan alimentos «seguros» y las rojas simbolizan alimentos «no seguros». Otras familias han utilizado platos, cucharas y vasos de colores para el niño alérgico, manteniendo así la alergia alimentaria siempre en mente.

Si el alérgeno está presente en el domicilio, hay que ser muy cuidadoso al cocinar. La comida sin alérgeno puede prepararse antes, taparla y retirarla del área del cocinado para asegurarse de que no se contamina accidentalmente con el alérgeno. Una madre refirió haber causado una reacción a su hijo alérgico a la leche al utilizar por error el mismo cucharón tras repartir un plato con queso al resto de la familia.

Una reserva extra de alimentos «seguros» garantiza fácilmente que siempre haya algo listo para el niño alérgico, especialmente en días de ajetreo o cuando cuidadores u otros familiares asumen la responsabilidad de cocinar.

No hay una única manera de afrontar las alergias alimentarias; cada familia debe decidir qué estrategias les funcionan mejor. Será necesario revisar las decisiones a medida que el niño crezca y asuma más control sobre el abordaje de su alergia alimentaria.

Abordaje cotidiano

Hay que leer todas las etiquetas de ingredientes, incluidas las de alimentos, medicamentos, productos de baño y belleza, y comida para mascotas

Los pacientes deben evitar consumir alimentos con advertencias del tipo «puede contener»

Las listas de «alimentos seguros» se quedan desfasadas rápidamente y deben desaconsejarse

Puede haber alérgenos alimentarios en lugares inesperados; los pacientes deben estar siempre alerta

Los postres y productos de panadería causan la mayoría de las reacciones por cacahuete y frutos secos

El contacto cruzado entre alérgenos puede producirse durante su producción, almacenamiento o cocinado

Impacto psicosocial

La vigilancia constante necesaria para evitar reacciones puede generar estrés a la familia. En un estudio del impacto de la alergia alimentaria sobre la calidad de vida, Sicherer describió que la alergia alimentaria infantil tiene un impacto importante sobre la percepción de salud global, afectaba emocionalmente a los padres e imponía limitaciones a las actividades de la familia [9]. Marklund mostró resultados similares en un estudio sueco con niños de 8-9 años de edad. Ambos estudios reseñaron que las familias encargadas de afrontar alergias a múltiples alimentos o alergias alimentarias y otras enfermedades atópicas, como eccema, sufrían más estrés y preocupación que las familias que solo debían evitar un alérgeno alimentario. El estudio sueco describió que la capacidad de las familias de estar bien avenidas es mayor en aquellas con alergia alimentaria. Esto podría ser, en parte, porque tienen que trabajar juntos para mantener a salvo al miembro alérgico [10]. Un estudio del impacto diario de la alergia alimentaria en niños realizado por Bollinger señaló que la alergia alimentaria causa estrés a la familia y afecta a la preparación de comidas. El 10% de los que respondieron refirió que educaba al niño en el domicilio por la alergia alimentaria [11].

El estrés de la familia puede provenir de distintas fuentes. Es posible que los padres tengan que enfrentarse a familiares o amigos que no creen que las alergias alimentarias sean peligrosas y que intentan pasar el alimento restringido al niño en un intento de «demostrar» su teoría a los padres. En ocasiones, los familiares se muestran escépticos ante la posibilidad de que el contacto cruzado cause una reacción o creen erróneamente que «solo probar» el alérgeno es inocuo.

En el medio escolar, los niños con alergias alimentarias pueden ser el blanco de los acosadores del colegio. Algunos han sufrido reacciones a consecuencia del acoso. En un caso, rociaron a un niño con leche y sufrió una reacción alérgica. En otro, los compañeros de clase amenazaron a un alumno alérgico al cacahuete diciéndole que le iban a introducir un cacahuete en la garganta. En su estudio sobre acoso escolar, Shicherer et al. reseñaron que más del 30% de los niños con alergias alimentarias refirieron haber sido el blanco de acoso, bromas o vejaciones por la alergia [12]. Los colegios tienen la responsabilidad de garantizar la seguridad de todos los niños y hacer responsables a aquellos que atormentan o se burlan de otros.

En ocasiones, las familias que se han adaptado a vivir con la alergia alimentaria pueden sufrir un contratiempo cuando el niño tiene una reacción. Si el progenitor sirvió la comida causante de la reacción, es posible que se sienta culpable o pierda la confianza en su capacidad de cuidar al hijo. Los niños que han sufrido reacciones graves a veces desarrollan trastornos de la conducta alimentaria. Algunos solo consumen uno o dos alimentos durante largos períodos de tiempo después de una reacción. Otros se vuelven tímidos y extremadamente temerosos, sin confiar en que otras personas lean las

etiquetas de ingredientes por ellos. No es infrecuente que estos niños presenten crisis de ansiedad. Los hermanos también pueden expresar ansiedad, al temer que su hermano/a muera; algunos tienen celos de la atención que los padres prestan al niño «en riesgo».

Las madres de niños pequeños diagnosticados de alergias alimentarias se enfrentan a un grupo importante de estresantes. Con frecuencia refieren sentirse culpables por causar la alergia de sus hijos, especialmente aquellos alimentados con lactancia materna. Estos sentimientos son más intensos en familias en las que la madre refiere haber comido cacahuetes o frutos secos durante la gestación o lactancia y el niño desarrolla después alergia a estos alimentos. Hay que tranquilizar a las madres y nunca hacerlas sentir culpables por sus elecciones dietéticas anteriores. Las madres también expresan remordimientos por el dolor que los hijos puedan haber sentido antes de llegar al diagnóstico.

Los progenitores necesitan saber cuán grave podría ser una reacción y qué tienen que hacer si sucede. Las frases tales como «Se preocupan demasiado» minimizan la gravedad potencial de la alergia alimentaria. Sin embargo, comentarios del tipo de «Este niño es tan alérgico que no será seguro que acuda al colegio y debe ser educado en casa» o «Este es el peor caso que he visto jamás» crean una atmósfera de miedo y aprensión. Algunos padres se vuelven tan temerosos que se bloquean; educan en casa al hijo y minimizan su contacto con otros en un intento de evitar posibles reacciones mortales. Los progenitores necesitan mantener un sano equilibrio entre educación y cautela por parte del médico.

Los mensajes destinados a fortalecer a los padres benefician en última instancia al niño. La familia debe esforzarse en encontrar un equilibrio para el hijo entre seguridad y normalidad social. El conocimiento de que existen millones de alumnos con alergias alimentarias en todo el país que participan en actividades escolares, deportes de equipo, campamentos recreativos, «fiestas de pijamas» y demás muestra a los padres que es posible afrontar las alergias alimentarias y no es necesario restringir las actividades sociales del niño. Permitir al niño tomar parte en las decisiones referentes al abordaje de la alergia alimentaria le permite ganar confianza y le prepara para afrontar con éxito su alergia en etapas posteriores de la vida.

Está claro que las alergias alimentarias afectan a toda la familia. El impacto psicológico sobre la familia puede ser profundo, cambiará según los acontecimientos familiares y será diferente en padres, hermanos y niño alérgico.

Una consulta de seguimiento con un médico y dietista cualificado (si está indicado) aproximadamente 1 mes después del diagnóstico y tras una reacción alérgica grave permite a las familias hacer preguntas y conseguir información para manejar las situaciones que puedan haber surgido desde el diagnóstico. A los padres con temores que dificultan sus actividades cotidianas o cuyos hijos muestran signos de malestar agudo hay que animarles a acudir a terapeutas profesionales.

Impacto psicosocial de las alergias alimentarias

La alergia alimentaria es una posible fuente de estrés
La alergia alimentaria ayuda a cimentar la unidad familiar en algunas familias
Los niños pueden ser el blanco de burlas/acoso escolar
Tras una reacción, es posible que niños y padres se aíslen y tengan miedo
Los niños pueden desarrollar trastornos de la conducta alimentaria después de sufrir reacciones
En ocasiones, los padres se sienten culpables por haber generado la alergia alimentaria de su hijo
La alergia alimentaria puede limitar las actividades de la familia
Los padres necesitan información que les empodere y eduque
La alergia alimentaria afecta a toda la familia

Adolescentes y adultos jóvenes: pacientes de alto riesgo

Los estudios de reacciones anafilácticas alimentarias mortales han mostrado que los pacientes de alto riesgo son adolescentes y adultos jóvenes con alergia alimentaria (especialmente a cacahuetes o frutos secos) y asma. En un estudio de 32 reacciones mortales de alergia alimentaria, el de mayor tamaño sobre este tema, 17 de los fallecimientos (54%) eran de personas de 10 a 19 años [7]. Este grupo de edad supone dificultades únicas: los adolescentes suelen pasar más tiempo fuera de casa en compañía de amigos; a menudo no llevan consigo la adrenalina prescrita; intentan tratar la anafilaxia con inhaladores del asma, y tienden a no pedir ayuda cuando se produce una reacción.

En un estudio de conductas de riesgo de adolescentes y adultos jóvenes afectados por alergias alimentarias, el 54% de los participantes indicaron que habían ingerido a sabiendas un alimento potencialmente no seguro; el 42% indicaron que estaban dispuestos a consumir alimentos marcados con «puede contener», y solo el 61% comunicaron que «siempre» llevaban consigo la adrenalina autoinyectable. No obstante, al inquirir más detalladamente, parece que la tasa de transporte del medicamento varía según el acontecimiento social o incluso el tipo de ropa que llevan puesta. Muchos adolescentes refieren que llevan la medicación cuando van a un restaurante (84%) y menos de la mitad (43%) lo hace al participar en deportes. La ropa ajustada (53%) o salir con amigos (57%) eran otros motivos para no llevar los medicamentos [13].

En un caso trágico de anafilaxia mortal, un adolescente fue solo al aseo y sus amigos le descubrieron tiempo después. Le encontraron con el inhalador para el asma en la mano. Ha habido varios fallecimientos publicitados de adolescentes en los que la anafilaxia se confundió con un ataque de asma y, por tanto, no se administró adrenalina o se administró demasiado tarde. Es importante recalcar a los pacientes que, en caso de duda, la acción correcta es administrar adrenalina [14]. En otro caso, una adolescente perdió el conocimiento delante de sus amigas, que se quedaron a su lado sin saber cómo ayudarla.

Estas tragedias señalan algunas lecciones esenciales. A los adolescentes y adultos jóvenes hay que darles información concreta sobre el tratamiento de sus alergias alimentarias ante distintas situaciones novedosas. Debemos recordarles que la adrenalina es el fármaco de elección en reacciones graves, y que las reacciones nunca se planifican. Los adolescentes quieren que sus amigos conozcan la alergia, pero prefieren que el personal del colegio les instruya [13]. El programa de la FAAN *Be a PAL: Protect a Life from Food Allergies* y el vídeo/DVD *Friends Helping Friends* están diseñados para facilitar esta actividad educativa. En el mercado existen varios estuches para la adrenalina autoinyectable, que facilitan que los adolescentes, especialmente

los varones, lleven la adrenalina prescrita.

Las *Stories from the Heart: A Collection of Essays from Teens with Food Allergies (volumes I and II)* de la FAAN son un buen recurso para enseñar a los adolescentes que sus problemas son universales y que pueden aprender de lo que han hecho otros para compatibilizar su alergia alimentaria con un calendario social activo. Accesibles en la página web de la FAAN (www.foodallergy.org), junto con otros muchos productos para adolescentes y adultos jóvenes, estos recursos aportan a los adolescentes y sus amigos un medio altamente tecnológico para conseguir la información y el respaldo que necesitan.

Adolescentes y adultos jóvenes: pacientes de alto riesgo

A menudo pasan tiempo fuera de casa con amigos
Muestran conductas de riesgo, como ingerir un alérgeno a sabiendas
No siempre llevan consigo la adrenalina prescrita
Con frecuencia confunden los síntomas de asma y anafilaxia, y utilizan erróneamente los inhaladores del asma para tratar la anafilaxia

Abordaje de la alergia alimentaria en el colegio

Las alergias alimentarias afectan a un 6-8% de los niños pequeños, según se estima, lo que equivale a 1 de cada 13, o 2 alumnos por aula [15]. En el colegio, la alergia alimentaria de un niño probablemente afecte a sus amigos y, en algunos casos, a toda la clase. Con frecuencia, los compañeros de clase evitan el alimento al que es alérgico su amigo para poder comer todos juntos. En otros casos, los educadores piden a los padres que no traigan productos con cacahuete o frutos secos a las celebraciones de clase. Algunos, especialmente los profesores de niños pequeños, designan el aula como lugar libre de alimentos.

En una encuesta de 400 profesionales de enfermería de colegios de primaria, el 44% refirió un incremento de los niños con alergias alimentarias de sus colegios en los últimos 5 años; solo el 2% comunicó un descenso. Más de un tercio relató que tenía 10 o más alumnos con alergia alimentaria [16].

Como las alergias alimentarias siguen aumentando en el entorno escolar, los educadores deberían instituir normas para todo el colegio con el fin de promover la seguridad ante la alergia alimentaria a la hora de comer, durante las celebraciones de clase y excursiones, y en otras ocasiones.

Los colegios de primaria a menudo marcan una mesa «sin cacahuetes o leche» en el comedor; otros permiten que el niño coma en la biblioteca o en otro recinto distinto del comedor con unos cuantos amigos. Los padres suelen temer que el olor a mantequilla de cacahuete causará una reacción potencialmente mortal o letal a su hijo. Como resultado, muchos exigen que el colegio prohíba los cacahuetes para mantener a salvo al niño. Sin embargo, en un estudio de Simonte et al. dirigido a determinar si un contacto casual con mantequilla de cacahuete podría causar anafilaxia, ninguno de los pacientes (algunos de los cuales refirieron reacciones ante el olor a mantequilla de cacahuete) sufrió anafilaxia por oler este alimento ni con el contacto cutáneo [17]. Algunos de los pacientes presentaron eritema y prurito local, y un único habón tras el contacto con la mantequilla de cacahuete; sin embargo, no precisaron medicación.

A educadores y padres a menudo les preocupa la eliminación de alérgenos de cacahuete de pupitres, mesas, manos y otras superficies. Los investigadores estudiaron la capacidad de distintos limpiadores de eliminar los residuos de cacahuete. Perry et al. pusieron a prueba varios productos de limpieza y describieron que el agua del grifo, el limpiador Formula 409®, las toallitas desinfectantes y el limpiador con lejía de la marca Target eran los más eficaces para eliminar los residuos de cacahuete. El lavavajillas líquido resultó ineficaz [18].

El lavado de manos y el uso de toallitas para manos también son una práctica frecuente en los colegios, especialmente en los primeros cursos, para

eliminar los restos de cacahuete. El grupo de Perry encontró que los más eficaces eran los siguientes: toallitas Tidy Tykes, toallitas antibacterianas Wet Ones, jabón líquido, jabón en pastilla. Hay que destacar que el agua y los desinfectantes de manos no eliminaban el cacahuete de las manos [18].

En un intento de controlar los riesgos, algunos colegios entregan premios no alimenticios (lapiceros, pegatinas, etc.) en vez de alimentos, mientras que otros exigen que los alimentos remitidos para las celebraciones de clase deben estar preparados comercialmente y contener declaraciones impresas de ingredientes, o solicitan a los padres de los alumnos que traigan tentempiés «seguros» al niño. Muchos colegios realizan anualmente cursos de formación en horario laboral en los que se instruye a los profesionales apropiados (profesores, auxiliares, entrenadores, etc.) para reconocer reacciones alérgicas y administrar la adrenalina autoinyectable.

Sin embargo, a menudo se producen reacciones alérgicas alimentarias en el entorno escolar. En una encuesta telefónica de 80 centros, Nowak-Wegrzyn et al. describieron que el 39% había tenido al menos una reacción alimentaria en los 2 años anteriores [19]. Algunas de las reacciones de los colegios son graves o mortales [7,20,21]. A pesar de esto, los mismos autores comunicaron que el 30% de 132 alumnos con alergias alimentarias no contaban con instrucciones del médico o medicación en el colegio cuando sucedió la reacción [19].

Las reacciones en los colegios son frecuentes, en parte, porque hay alimentos por todos los sitios: en el comedor, las aulas, el patio, el autobús escolar y otros lugares. Los alimentos usados en proyectos o celebraciones de clase [21,22] han causado reacciones, al igual que los intercambiados con amigos bienintencionados que creen que el alimento es seguro [23]. En respuesta, algunos colegios han aplicado una norma de «prohibido el intercambio de comida» para prevenir estos tipos de reacciones.

Dos estudios han demostrado que el 25% de las reacciones de los colegios son la primera reacción [21,22]. Por este motivo, resulta esencial que el personal del colegio conozca los síntomas de una reacción y cuente con un plan para administrar adrenalina y conseguir ayuda rápidamente. La demora en el tratamiento de las reacciones se ha atribuido a la ausencia de planes de acción urgente por escrito y una formación insuficiente del personal a la hora de reconocer los síntomas en algunos casos [24]. Se recomienda que los niños con alergias alimentarias dispongan de un plan por escrito para tratar reacciones y afrontar su alergia día a día, archivado en su expediente escolar.

El desarrollo del plan cotidiano debería ser un trabajo de colaboración, con la participación de los profesores del niño, el director del colegio, el profesional de enfermería, el médico y los padres del niño. Con frecuencia, el plan en papel adopta la forma del plan individualizado de cuidados de salud («IHP») recomendado por la National Association of School Nurses (NASN). Algunos progenitores eligen poner en práctica, junto con el colegio, otro tipo de plan, conocido como «504 Plan», basado en la protección garantizada a alumnos con discapacidad en la Sección 504 de la Rehabilitation Act de 1973 (descrita con más detalle en próximas secciones).

Cualquiera que sea el plan por escrito del alumno, como mínimo debería contener un plan de acción urgente de una página para utilizarlo en las urgencias anafilácticas. El *Food Allergy Action Plan* (Plan de acción ante alergias alimentarias; fig. 36.1) de la FAAN es una herramienta popular usada en colegios de todo el país. Este documento (disponible gratuitamente en inglés y en español en www.foodallergy.org) contiene información crucial: signos y síntomas de una reacción; órdenes de tratamiento; información de contacto urgente; nombres del personal del colegio que ha recibido formación en alergias alimentarias, e indicaciones para administrar adrenalina autoinyectable.

Abordaje de las alergias alimentarias en el colegio:
No hay una estrategia universal
Un plan de abordaje por escrito ayudará a garantizar la seguridad del alumno en el colegio
El personal del colegio debe estar formado para reconocer y tratar una reacción, y sobre cómo reducir el riesgo de exposición al alérgeno
Se cree que la ausencia de un plan de acción urgente por escrito y del acceso rápido a la adrenalina influye en las reacciones de alergia alimentaria mortales
Los colegios están adoptando distintas estrategias para afrontar las alergias alimentarias, como prohibir el intercambio de alimentos, designar lugares en el comedor y realizar celebraciones sin comida
Un plan de abordaje de las alergias alimentarias de todo el colegio debería considerar todos aquellos lugares donde hay alimentos y desarrollar un plan para minimizar los riesgos de reacciones

FIGURA 36.1 Plan de acción ante alergias alimentarias.

El *School Food Allergy Program* (SFAP), producido por la FAAN para el personal de los colegios, incluye un programa de instrucción en CD-ROM llamado Safe@School®, y una carpeta con información práctica y formularios estandarizados. El SFAP, que ha sido distribuido a decenas de miles de colegios por todo EE. UU., fue desarrollado conjuntamente con la NASN, la National School Boards Association, la National Association of Elementary School Principals y la National Association of Secondary School Principals. Recibe el respaldo del Comité sobre Anafilaxia de la American Academy of Allergy, Asthma & Immunology y la NASN.

Otro recurso importante para los docentes es *How to C.A.R.E® for Students with Food Allergies: What Educators Should Know,* disponible en www.allergyready.com. Este curso de vanguardia en línea, desarrollado por la FAAN, la Food Allergy Initiative, Anaphylaxis Canada, la Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology y Leap Learning Technologies, contiene un tutorial exhaustivo sobre el tratamiento de la anafilaxia en los

colegios y está disponible gratis en la página web mencionada.

La adrenalina es el fármaco de elección para tratar las reacciones anafilácticas. Una revisión del uso de adrenalina en colegios de Massachusetts indicó que, en una quinta parte de los casos, la reacción alérgica tuvo lugar fuera del edificio del colegio, en el patio, en el viaje de ida o vuelta al colegio, y en excursiones. Está claro que las reacciones anafilácticas no son acontecimientos infrecuentes en el colegio ni están restringidas principalmente al comedor [22]. Con el fin de proteger a los alumnos, los estados de todo EE. UU. han cambiado las leyes y regulaciones para que los alumnos puedan, con permiso de padres y médicos, llevar consigo su propia adrenalina durante todo el día lectivo.

Es importante diferenciar entre el derecho del alumno de llevar consigo medicación y la capacidad del mismo de autoinyectarse. En EE. UU., los alumnos de cualquier edad tienen el derecho legal, con permiso de padres y médico, de llevar consigo adrenalina. Sin embargo, la mayoría de los pediatras no prevén transferir a sus pacientes la responsabilidad principal de reconocer una reacción anafiláctica y tratarla con adrenalina hasta que lleguen al menos a los 12-14 años, e incluso reconocen que la valoración depende de distintos factores de la disposición del paciente [25].

Aunque a veces sucede, ningún colegio debería rechazar a un niño exclusivamente por la alergia alimentaria de este. Los niños con alergias alimentarias potencialmente mortales se consideran *discapacitados* según las leyes de derechos civiles federales, como la Sección 504 (de la Rehabilitation Act de 1973) y la Americans with Disabilities Act (ADA). Según esas leyes, los colegios deben ocuparse de las necesidades de salud y seguridad del niño y proporcionar recursos para asegurar que el niño participa de forma plena y en igualdad en todos los aspectos normales del día escolar. Existen muchos recursos, incluidas agencias gubernamentales como la Office for Civil Rights del Department of Justice estadounidense, que ayudarán a las familias si sufren discriminación en el colegio por la alergia alimentaria de su hijo.

Es importante destacar que no hay una estrategia universal para el abordaje de las alergias alimentarias en el entorno escolar. Existen muchas formas distintas de garantizar la seguridad de los niños con alergias alimentarias en el colegio. El requisito fundamental es que los colegios desarrollen una estrategia, la pongan por escrito, instruyan a todos los interesados en este plan de abordaje de la alergia alimentaria para todo el colegio y después cumplan las medidas constantemente.

Comer fuera de casa

Cuando se consumen alimentos no preparados y consumidos en el propio hogar, aumenta el riesgo de toparse con alérgenos escondidos. Como ejemplo, una adolescente sensible al cacahuete se preparó un sándwich de mermelada en una acampada. No se dio cuenta de que el cuchillo había sido usado antes para untar mantequilla de cacahuete, y lo habían limpiado sin lavarlo. Falleció minutos después de comerse el sándwich. Otra persona sufrió una reacción al comer helado que no debería haber contenido frutos secos. Posteriormente se descubrió que el dependiente se había equivocado y puso helado de otro sabor en el cucurucho del niño.

Los pacientes con alergia alimentaria tienen que estar muy alerta cuando comen fuera de casa. Ciertos ingredientes habituales pueden aparecer en platos inesperados, por ejemplo, huevos en un rollo de carne o mantequilla de cacahuete en una salsa para la carne. Convencer al personal de restaurantes de que las alergias alimentarias son reales y que es crítico que den información detallada sobre los ingredientes son tan solo algunos de los obstáculos que los pacientes deben estar preparados para superar.

Desde la perspectiva de los empresarios de restaurantes, la elevada rotación de la plantilla y el personal a media jornada dificultan la formación o estandarización de las políticas de alergia alimentaria. A la hora de comer en un restaurante, los pacientes deberían dirigir las preguntas referentes a la alergia alimentaria al gerente. A menudo este tiene más experiencia y menos distracciones que los camareros apresurados, lo que aumenta las posibilidades de que el paciente reciba la información precisa (FAAN).

Furlong et al. describieron que las reacciones en restaurantes estaban causadas por varios factores: falta de comunicación de la alergia al personal por parte del individuo alérgico; contacto cruzado entre alimentos (principalmente por compartir útiles para helado, superficies de cocinado y utensilios de servir), y error del establecimiento (p. ej., sustituir ingredientes sin comunicarlo al personal). La mitad de las reacciones estaban causadas por alérgenos en productos inesperados, como salsas, aliños o rollitos. Los postres fueron responsables del 43% de las reacciones, seguidos de entrantes (35%), aperitivos (13%) y otros (9%) [21].

Hay algunas estrategias sencillas para evitar reacciones en restaurantes. Las personas con alergia a cacahuetes o frutos secos no deberían comer en restaurantes chinos, tailandeses, indios o asiáticos de otro tipo. Estos ingredientes se usan a menudo en muchos platos y es probable el contacto cruzado entre alimentos durante la preparación y el cocinado de los mismos. Las personas con alergia al cacahuete han descrito reacciones tras consumir comida mexicana. Estos restaurantes están utilizando actualmente mantequilla de cacahuete en algunos platos, por ejemplo, salsa de enchiladas.

Los pacientes alérgicos a pescados o marisco deberían evitar las marisquerías. El aceite de la freidora, la plancha y otras áreas de la cocina

probablemente contienen pequeñas cantidades de proteínas de pescado o marisco que podrían entrar en contacto con el plato sin pescado. Algunas personas son tan sensibles a un alimento que simplemente respirar la proteína en aerosol del vapor puede causar una reacción grave o incluso mortal. Se ha descrito un caso de una mujer sensible a las gambas que sufrió una anafilaxia mortal pocos minutos después de que el camarero de un restaurante pasara a su lado llevando un plato de gambas humeante.

Los bufés son otra fuente potencial de alto riesgo de contacto cruzado. Los alimentos suelen estar colocados en recipientes muy cercanos entre sí y es posible que una pequeña cantidad de alimento caiga en otro contenedor; los comensales a menudo introducen la misma cuchara en varios recipientes. Por último, casi nunca están identificados los platos ni sus ingredientes. Una mujer descubrió después de sufrir una reacción que el alimento consumido contenía nueces. Otra familia perdió trágicamente a su hijo de 18 años cuando este comió un postre con cacahuetes en el bufé de un hotel.

En los restaurantes de servicio rápido o comida rápida, no es prudente asumir que lo que es seguro en uno de ellos será siempre seguro en otro. Aunque la preparación de alimentos en las cadenas de restaurantes suele ser estándar, puede haber diferencias regionales en los productos servidos o ingredientes usados. Es posible que los dueños de franquicias no sigan las normas de la empresa sobre separación de distintos alimentos durante su cocinado y preparación.

A la hora de comer en restaurantes, las personas con alergias alimentarias minimizarán la probabilidad de sufrir reacciones alérgicas si se identifican a camareros y gerente, preguntan por los ingredientes utilizados, métodos de cocinado (p. ej., si la plancha se engrasa con mantequilla), uso de «ingredientes secretos» y piden consejo para elegir productos del menú. Los pacientes deberían pedir alimentos de preparación sencilla con tan pocos ingredientes como sea posible, por ejemplo, patata asada sin relleno.

Como ejemplo, un adolescente sensible al cacahuete falleció tras ingerir un rollito en un restaurante asiático. Aparentemente había preguntado al camarero si la comida se freía en aceite de cacahuete y le aseguraron que no utilizaban este aceite en el restaurante. Es posible que no preguntara por el uso de mantequilla de cacahuete, que el restaurante utilizaba para los rollitos. Resulta esencial que los pacientes alérgicos comuniquen su alergia alimentaria al gerente y personal de los establecimientos de comida. Como norma, cuando el paciente tenga dudas sobre si se están tomando en serio sus preguntas y problemas, debería comer en otro lugar.

Con el fin de comunicar la información de forma discreta y constante al personal de restaurantes, algunos pacientes prefieren usar una «tarjeta para el chef» (fig. 36.2). Estas tarjetas personalizadas suelen incluir la lista de sinónimos del alérgeno, precauciones sobre la preparación de alimentos y los síntomas de una reacción (para recalcar la gravedad de la alergia alimentaria, algunos utilizan tarjetas plastificadas de colores vivos; otros tienen tarjetas comerciales con la información impresa).

Ejemplo de tarjeta para el chef
A la atención del chef:
¡PELIGRO! Soy alérgico a los cacahuetes. Para evitar una reacción potencialmente mortal, tengo que evitar los siguientes ingredientes:
Sucedáneos de frutos secos
Frutos secos variados
Aceite de cacahuete prensado en frío, en caliente o extruido
Maní
Cacahuetes con sabor a almendras
Pienso con frutos secos
Cacahuetes en vaina
Frutos secos troceados
Cacahuetes
Mantequilla de cacahuete
Harina de cacahuete
Por favor, asegúrese de que todos los utensilios y materiales usados para preparar mi plato, así como las superficies, estén completamente limpios antes de usarlos. Gracias por su colaboración.

FIGURA 36.2 Ejemplo de tarjeta para el chef.

En la elección del menú, la evitación de alimentos de alto riesgo de la carta, como salsas y postres, alimentos en el interior de masas, platos con múltiples alimentos (p. ej., estofados) y fritos puede ayudar a los pacientes a prevenir reacciones alérgicas.

El uso no patente de alérgenos se da en:

Almendras en aliños para entrantes de pollo, salsas usadas con fruta fresca y productos de repostería.

Huevos utilizados para crear espuma en cafés especiales, como emulsionante en albóndigas o rollos de carne, y en el glaseado de productos de repostería.

Mantequilla de cacahuete usada para espesar chili, salsa mexicana, salsa de espaguetis, chocolate a la taza y jugo de carne marrón. También se ha utilizado de «pegamento» en rollitos y tortitas de arroz, con el fin de añadir crujiente y textura a bases de pasteles y tarta de queso, y dar sabor a los *brownies*.

Los frutos secos y otros aderezos a menudo caen accidentalmente en los recipientes de helado. Además, las cucharas de servir helado suelen ponerse en el mismo recipiente con agua y, por tanto, pueden contener proteínas de todos los sabores.

Es una política habitual de los restaurantes cocinar varios tipos de alimentos en la misma freidora. Esto supone un riesgo a la persona alérgica, que no tiene forma de saber qué otros alimentos se frieron en ese aceite. En un caso, un individuo con alergia al pescado reaccionó a las patatas fritas en el mismo aceite que el pescado.

No obstante, a pesar de sus precauciones, también pueden producirse errores en la cocina durante la preparación de comidas. Han tenido lugar varias reacciones cuando el personal de cocina simplemente retiró el alérgeno en vez de hacer un nuevo plato. Para evitar este riesgo, si una persona con alergia alimentaria recibe un plato con alérgeno en un restaurante (p. ej., hamburguesa con queso en vez de hamburguesa sola), debería mantener el plato original en la mesa para asegurarse de que se prepara otro nuevo.

La reciente legislación estatal que entró en vigor el 1 de febrero de 2011 respalda a los pacientes con alergias alimentarias que deseen comer en restaurantes. Otros estados se están planteando leyes similares. La Food Allergy Awareness in Restaurants Act de Massachusetts obliga a los restaurantes a colocar un póster sobre alergias alimentarias en la zona reservada al personal, y a incluir un aviso en los menús en papel y tableros que rece «Antes de pedir, por favor, informe al camarero si alguien del grupo tiene una alergia alimentaria».

La nueva ley también incluye formación en alergias alimentarias para gerentes con protección de alimentos certificada a través de vídeos, junto con el manual de instrucción acompañante, *Welcoming Guests with Food Allergies* de la FAAN, así como formación en conocimiento de alérgenos para los gerentes con protección de alimentos certificada (*Food Allergy Awareness in Restaurants Act* de EE. UU., 105 CMR 590 et seq.).

Comer fuera de casa

La elección de restaurantes de bajo riesgo es esencial para minimizar la posibilidad de sufrir reacciones alérgicas

Evitar postres, salsas, fritos y pasteles rellenos ayudará a reducir las posibilidades de ingesta accidental de alérgenos

Las personas pueden utilizar una «tarjeta para el chef» con el fin de identificarse al personal de los restaurantes

Si un pedido no es correcto, la persona alérgica debería quedárselo hasta que le sirvan un nuevo plato

Los bufés suponen un riesgo enorme de contacto cruzado con alérgenos y es mejor evitarlos

Ocasiones especiales

Preparación, planificación y minimización de riesgos son los ingredientes esenciales del éxito en ocasiones especiales, como fiestas de cumpleaños, reuniones familiares, vacaciones y viajes en avión.

Antes de acudir a una fiesta de cumpleaños o visitar la casa de un familiar, hay que avisar al anfitrión de la alergia alimentaria. Algunas familias prefieren llevar sus propios alimentos «seguros» para quedarse tranquilas. De vacaciones, muchos buscan alojamientos con cocina, de modo que puedan preparar ellos mismos la comida del niño. Los que eligen esta opción suelen llevar consigo los alimentos o envían algunos básicos, como pan y cereales, a su destino vacacional. En campamentos, las opciones pueden ser llevar los alimentos del niño o revisar el menú para determinar qué alimentos puede comer. Hay que ser cuidadoso y asegurarse de que el personal del campamento y los monitores están formados para reconocer y tratar reacciones alérgicas, y que aquellas actividades del campamento que supongan que los niños estarán en zonas distantes tienen garantizada la asistencia médica urgente en caso necesario.

Respecto a los viajes en avión, la mejor política es no comer ningún alimento servido por la línea aérea, ya que no suele haber listas de ingredientes y los platos se preparan en grandes centros con muchas oportunidades para cometer errores o producirse contacto cruzado. Algunas familias de niños con alergia al cacahuete exigen vuelos libres de cacahuetes. Ninguna compañía aérea puede garantizar esto. Es posible que haya cacahuetes como ingredientes de platos; otros pasajeros tal vez los lleven consigo. Algunas compañías servirán tentempiés sin cacahuetes si se les solicita, mientras que otras no cuentan con ellos. Es mejor que las familias comprueben con la compañía al reservar el vuelo, confirmen las condiciones antes del viaje y tengan en cuenta que las líneas aéreas pueden cambiar de política sin avisar. Como precaución, todas las familias deberían guardar los medicamentos del niño en el equipaje de mano y estar listas para tratar una reacción, de producirse esta.

De acuerdo con la Transportation Security Administration (TSA), se permite a los pasajeros llevar adrenalina autoinyectable a bordo, siempre que la medicación muestre una etiqueta profesional que identifique el nombre del fármaco o el del fabricante. La FAAN recomienda que los pacientes lleven documentos adicionales, como informe médico y receta de farmacia. La página web de la FAAN contiene una muestra de informe médico.

En los viajes fuera de EE. UU. surgen otros problemas. Por ejemplo, en algunas zonas de Europa, las etiquetas de productos no tienen que enumerar todos los ingredientes, y los servicios de urgencia son distintos según el país. El folleto *Dining Out and Traveling with Food Allergy* de la FAAN incluye información y consejos para las comidas en viajes (FAAN; Muñoz-Furlong, 1994). También resulta útil traducir una tarjeta para el chef al lenguaje

hablado en el país al que va a viajar el paciente. Hay que tener en cuenta que muchos países que comparten idioma pueden usar palabras distintas para los alérgenos alimentarios. Por ejemplo, aunque en ambos se habla español, en Argentina el cacahuete se conoce por «maní», mientras que en México se le llama «cacahuate».

Bibliografía

1. Hefle SL, Nordlee JA, Taylor SL. Allergenic foods. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1996;36(Suppl):S69–S89.
2. Fleischer DM, Perry TT, Atkins D, et al. Allergic reactions to foods in preschool-aged children in a prospective observational food allergy study. *Pediatrics*. 2012;130(1):e25–e32.
3. Nowak-Wegrzyn A, Shapiro GG, Beyer K, et al. Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(3):558–560.
4. Gern J, Yang E, Evrard H, et al. Allergic reactions to milk-contaminated "non-dairy" products. *N Engl J Med*. 1991;324:976–979.
5. Joshi P, Mofidi S, Sicherer SH. Interpretation of commercial food ingredient labels by parents of food-allergic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(6):1019–1021.
6. Hefle SL, Furlong TJ, Niemann L, et al. Consumer attitudes and risks associated with packaged foods having advisory labeling regarding the presence of peanuts. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1):171–176.
7. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):191–193.
8. Furlong TJ, DeSimone J, Sicherer SH. Peanut and tree nut allergic reactions in restaurants and other food establishments. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5):867–870.
9. Sicherer SH, Noone SA, Munoz-Furlong A. The impact of childhood food allergy on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87(6):461–464.
10. Marklund B, Ahlstedt S, Nordstrom G. Health-related quality of life among adolescents with allergy-like conditions - with emphasis on food hypersensitivity. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:65.
11. Bollinger ME, Dahlquist LM, Mudd K, et al. The impact of food allergy on the daily activities of children and their families. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(3):415–421.
12. Lieberman JA, Weiss C, Furlong TJ, et al. Bullying among pediatric patients with food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(4):282–286.
13. Sampson MA, Munoz-Furlong A, Sicherer SH. Risk-taking and coping strategies of adolescents and young adults with food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1440–1445.
14. Sicherer SH, Simons FE. Self-injectable epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. *Pediatrics*. 2007;119(3):638–646.
15. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(1):e9–e17.

16. Weiss C, Munoz-Furlong A, Furlong TJ, et al. Impact of food allergies on school nursing practice. *J Sch Nurs*. 2004;20(5):268–278.
17. Simonte SJ, Ma S, Mofidi S, et al. Relevance of casual contact with peanut butter in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(1):180–182.
18. Perry TT, Conover-Walker MK, Pomes A, et al. Distribution of peanut allergen in the environment. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):973–976.
19. Nowak-Wegrzyn A, Conover-Walker MK, Wood RA. Food-allergic reactions in schools and preschools. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(7):790–795.
20. Sampson HA, Mendelson LM, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med*. 1992;327:380–384.
21. Sicherer SH, Furlong TJ, Desimone J, et al. The US peanut and tree nut allergy registry: characteristics of reactions in schools and day care. *J Pediatr*. 2001;138:560–565.
22. McIntyre CL, Sheetz AH, Carroll CR, et al. Administration of epinephrine for life-threatening allergic reactions in school settings. *Pediatrics*. 2005;116(5):1134–1140.
23. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):1016–1018.
24. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *Ann Emerg Med*. 2006;47(4):373–380.
25. Simons E, Sicherer SH, Simons FE. Timing the transfer of responsibilities for anaphylaxis recognition and use of an epinephrine auto-injector from adults to children and teenagers: pediatric allergists' perspective. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(5):321–325.

37

Evolución natural de la alergia alimentaria

Robert A. Wood *Pediatric Allergy and Immunology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA*

Conceptos clave

- La evolución natural de la alergia alimentaria suele ser favorable.
- La evolución natural varía enormemente según el alimento.
- Las alergias a cacahuete, frutos secos, pescado y marisco tienden a ser las más persistentes.
- La evolución natural varía ampliamente para un mismo alimento de una persona a otra.
- Es importante un seguimiento regular para controlar a los pacientes con alergias alimentarias en el tiempo.

Introducción

La evolución natural de la alergia alimentaria hace referencia a la adquisición de sensibilidades alérgicas y su evolución natural a lo largo del tiempo. Con más frecuencia, la alergia alimentaria comienza a los 1-2 años de vida con el proceso de sensibilización, por el que el sistema inmunitario responde a proteínas alimentarias específicas, habitualmente desarrollando inmunoglobulina E (IgE) específica de alérgenos. Con el tiempo, la mayoría de las alergias alimentarias se pierden, aunque la alergia a ciertos alimentos suele ser más prolongada. Por ejemplo, mientras que en la mayoría de los casos la alergia a leche y huevo desaparece al cumplir años, la mayor parte de las alergias a cacahuetes y frutos secos no lo hace. En este capítulo revisaremos el desarrollo de la alergia alimentaria y la evolución natural de la sensibilidad alimentaria a lo largo del tiempo.

A la hora de plantear la evolución natural de la alergia alimentaria, es esencial considerar minuciosamente los criterios usados para definir la alergia alimentaria. Algunos estudios solo comunican las tasas de sensibilización, mientras que otros se centran en la reactividad clínica a determinados alimentos. Además, la definición de reactividad clínica no es la misma en los distintos estudios: algunos se basan únicamente en las reacciones alimentarias referidas por los progenitores, mientras que otros emplean provocaciones alimentarias y otros indicios más objetivos de auténtica alergia alimentaria. Estos detalles son importantes, porque un antecedente de reacción alimentaria adversa, o incluso indicios de sensibilización, no significan necesariamente que el paciente presentará una reacción clínica al exponerse a ese alimento. Los criterios específicos usados para diagnosticar alergia alimentaria pueden, por tanto, afectar significativamente a los resultados de los estudios, especialmente los empleados para medir la prevalencia de alergia alimentaria.

Estudios sobre el desarrollo de alergia alimentaria

La mayor parte de las alergias alimentarias se adquieren en los primeros 1-2 años de vida. La prevalencia global de alergia alimentaria y de alergia a alimentos específicos es incierta, porque los estudios emplean metodologías diferentes. Las estimaciones de prevalencia de alergia alimentaria son máximas cuando se basan exclusivamente en lo referido por los pacientes, descienden ligeramente si se añaden datos de sensibilización y alcanzan su mayor precisión cuando el estudio incluye evaluaciones detalladas, provocaciones alimentarias orales incluidas. En distintos estudios, la alergia alimentaria se ha calculado que afecta tan solo al 1-2% y hasta el 10% de la población en los países desarrollados [1-8], aunque la mayoría está de acuerdo en que la prevalencia de la alergia alimentaria alcanza un máximo del 5-8% a la edad de 1 año y luego desciende progresivamente hasta finales de la infancia o adolescencia, después de la cual se estabiliza en torno al 3-4%. En esta sección revisaremos los estudios sobre el desarrollo de la alergia alimentaria.

Bock siguió prospectivamente a 480 niños, procedentes de la misma consulta de pediatría, y evaluó el desarrollo de alergia alimentaria desde el nacimiento hasta los 3 años de edad [9]. Los alimentos sospechosos de causar reacciones adversas se eliminaron de la dieta y posteriormente se reintrodujeron en provocaciones abiertas o ciegas a intervalos regulares. Las pruebas de alergia realizadas fueron limitadas, de modo que no fue posible caracterizar la proporción de reacciones mediadas por IgE. Globalmente, describió que el 28% de los niños tuvieron una reacción alimentaria adversa y las reacciones se confirmaron con provocación en el 8%. El 80% de dichas reacciones tuvieron lugar en el primer año de vida y fue posible reintroducir con éxito la mayoría de los alimentos en la dieta en el año posterior al inicio de la alergia.

En Finlandia realizaron otro estudio de prevalencia en una cohorte de 866 niños seguidos para vigilar la aparición de alergia alimentaria a las edades de 1, 2, 3 y 6 años [10]. El diagnóstico de alergia alimentaria se basaba en antecedentes de exantema o vómitos, y todas las sospechas de reacciones se confirmaban mediante eliminación y provocación en el domicilio. No se realizaron otras pruebas de alergias. Según esos criterios, la prevalencia de reacciones alimentarias adversas fue del 19% con 1 año, del 22% a los 2, del 27% a los 3 años y del 8% a los 6 años. Por orden de prevalencia, los alimentos más implicados en todas las edades fueron cítricos, tomate, huevo, fresa y pescado.

Recientemente se ha llevado a cabo un estudio de cohortes de tamaño incluso mayor en Noruega [11-13]. En la primera parte del estudio, se siguió a una cohorte poblacional de 3.623 niños desde el nacimiento hasta los 2 años

de edad [3], período en el cual los padres completaban cuestionarios referentes a reacciones alimentarias adversas cada 6 meses. La incidencia acumulada de reacciones fue del 35% a los 2 años, y la leche fue el alimento individual responsable con más frecuencia, 11,6%. La duración de las reacciones era escasa por lo general; cerca de dos terceras partes se resolvían en los 6 meses posteriores a su aparición.

En la segunda fase del estudio, los niños en los que se describía alergia persistente al huevo o leche se sometieron a una evaluación más detallada con 2-2,5 años de edad [12,13], incluidas pruebas cutáneas y provocaciones alimentarias orales abiertas y doble ciegas. La prevalencia puntual de alergia o intolerancia a leche de vaca y huevo a los 2,5 años de edad se estimó en el 1,1 y el 1,6%, respectivamente. La mayoría de las reacciones a la leche no estaban mediadas por IgE, y solo se confirmaron en un 33% de los casos referidos por los progenitores. contrario, la mayoría de las reacciones con huevo fueron mediadas por IgE, y se confirmaron un 56% de las reacciones referidas por los padres.

Host y Halken intentaron determinar la prevalencia de alergia a la leche siguiendo prospectivamente a 1.749 niños daneses desde el nacimiento a los 3 años [14]. Los niños fueron evaluados minuciosamente mediante anamnesis, eliminación de la leche, provocación alimentaria oral y pruebas cutáneas o de radioalergoadsorción (RAST). Se sospechó alergia a la leche en 117 niños (6,7%) y se confirmó en 39 (2,2%). De estos, 21 tenían alergia mediada por IgE y los 18 restantes se calificaron de alergia no mediada por IgE. Todos los casos aparecieron en el primer año de vida y la mayoría de los niños alérgicos toleraban la leche a los 3 años (el 56% con 1 año, el 77% a los 2 años y el 87% a los 3 años). Todos los niños con alergia no mediada por IgE toleraban la leche a los 3 años, a diferencia del 75% con alergia mediada por IgE. También hay que destacar que, en los niños con alergia mediada por IgE, el 35% tenían alergia a otros alimentos a los 3 años y el 25%, a los 10 años [15]. Además, esos niños tenían también más probabilidad de desarrollar alergias por inhalantes con el tiempo.

Tariq et al. siguieron a una cohorte de niños respecto al desarrollo de sensibilización al cacahuete y frutos secos hasta los 4 años de edad [16]. Todos los niños nacidos en la isla de Wight en un año determinado participaron en el estudio y fueron evaluados con 1, 2 y 4 años. De los 1.218 niños, 15 (1,2%) estaban sensibilizados a cacahuete o frutos secos. Trece eran sensibles al cacahuete y seis habían tenido reacciones alérgicas a este alimento (el 0,5% de la población), mientras que un niño había reaccionado a avellanas y otro a anacardos.

Un último estudio importante siguió el desarrollo de sensibilización a alérgenos alimentarios frecuentes en una gran cohorte de niños, sin confirmación clínica de sensibilidad alimentaria. En un estudio de alergias multicéntrico realizado en Alemania, se evaluó a 216 niños de una cohorte de nacimiento compuesta por 4.082 y se determinó IgE específica de alimentos con 1, 2, 3, 5 y 6 años de edad [17]. Las tasas de incidencia anual global de

sensibilización alimentaria descendieron desde un máximo del 10% con 1 año al 3% a los 6 años. La sensibilización a huevo y a leche fue la más frecuente en todas las edades, seguidos de trigo y soja. Este estudio encontró también que había una tasa elevada de sensibilización a aeroalérgenos en niños que comenzaron con alergia alimentaria, especialmente al huevo [18,19]. Notablemente, si un niño tenía antecedentes familiares de alergia y una concentración de IgE específica de huevo por encima de 2 kU_A/l a los 12 meses de edad, se obtenía un valor predictivo positivo del 78% y especificidad del 99% para el desarrollo de sensibilidad a alérgenos inhalados a los 3 años [18].

Merece la pena destacar varios puntos de estos estudios. En primer lugar, la sospecha de alergia alimentaria es extraordinariamente frecuente al principio de la infancia; al menos una cuarta parte de todos los progenitores refiere una o más reacciones alimentarias adversas. En segundo lugar, se confirman las reacciones alimentarias adversas en el 5-10% de los niños pequeños, con la máxima prevalencia alrededor de los 12 meses de edad. En tercer lugar, la mayoría de las alergias alimentarias desaparecen con el tiempo. Y, por último, los niños que comienzan con una alergia alimentaria, especialmente si está mediada por IgE, tienen una probabilidad muy alta de desarrollar alergias a más alimentos, así como a alérgenos inhalados. Por tanto, es esencial identificar lo antes posible a los niños con alergia alimentaria, con el fin de iniciar la dieta apropiada para las alergias presentes y plantear medidas preventivas que pudieran ayudar a reducir su probabilidad de desarrollar alergias a más alimentos, así como asma y rinitis alérgica.

Estudios sobre la desaparición de la alergia alimentaria

La mayoría de las alergias alimentarias desparecen ciertamente con el tiempo. El proceso de librarse de las alergias al crecer, por el que el paciente se hace completamente tolerante a un alimento que previamente le había causado reacción, es muy variable para los distintos alimentos y según el paciente. En el estudio de Bock descrito anteriormente [9], casi todas las reacciones alimentarias adversas habían desaparecido a los 3 años de edad. De estas, había 11 niños con alergia a la leche confirmada y 14 con alergia a la leche probable: todos ellos toleraban este alimento a los 3 años. La mediana de la duración de reacciones adversas a la leche fue en realidad solo de 9 meses. En un segundo estudio del mismo autor, se siguió a nueve niños que habían presentado reacciones graves a leche, huevo y/o soja a los 2-15 meses de edad durante 3-9 años [20]. Con el tiempo, tres de los nueve niños eran capaces de tolerar completamente el alimento responsable, cuatro toleraban cantidades pequeñas y dos seguían teniendo reacciones con exposiciones de escasa cuantía.

Dannaeus e Inganas siguieron a 82 niños de 6 meses a 14 años de edad con distintas alergias alimentarias durante un período de 2-5 años [21]. De los 12 niños alérgicos a la leche, cuatro desarrollaron tolerancia completa, siete mostraban menor sensibilidad y solo uno permanecía igual al final del seguimiento. Apareció alergia al huevo en 55 niños, de los que 20 desarrollaron tolerancia completa, 24 presentaron menor sensibilidad y 11 siguieron igual. Los resultados fueron muy diferentes en la alergia al pescado y cacahuete/frutos secos: solo desarrollaron tolerancia 5 de los 32 pacientes con alergia al pescado y ninguno de los 35 con alergia al cacahuete o los frutos secos.

Sampson y Scanlon siguieron a un grupo de 75 pacientes entre 3 y 18 años de edad con dermatitis atópica y alergia alimentaria diagnosticada mediante pruebas cutáneas, RAST y provocaciones alimentarias orales doble ciegas, controladas con placebo (PAODCCP) [22]. Los pacientes se volvían a someter a provocaciones anualmente a todos los alimentos que habían suscitado previamente provocaciones positivas y, tras 1 año, 19 de los 75 habían perdido todas las alergias alimentarias, incluidos 15 de los 45 pacientes alérgicos a un alimento y 4 de los 21 alérgicos a dos. Tras 1 año habían desaparecido un total de 38 de 121 sensibilidades a alimentos específicos. A los 2 años, otros 4 de 44 pacientes se desprendieron de su alergia alimentaria, mientras que ninguno de los 20 pacientes sometidos de nuevo a provocaciones tras 3 años presentó una provocación negativa. La tabla 37.1 presenta los resultados de los alimentos concretos tras 1-2 años de seguimiento, y muestra que la alergia al huevo desapareció en el 24%, a la leche en el 19%, a la soja en el 50%, al trigo en el 33% y al cacahuete en el 20%.

Un estudio similar de Sampson comunicó los datos de seguimiento sobre 40 de los 113 pacientes con alergia alimentaria y dermatitis atópica 1-2 años después del diagnóstico original [23]. En este estudio, la alergia al huevo había desaparecido al cumplir años en 14 de 20 pacientes (30%), a diferencia de cuatro de siete con alergia a la leche (57%), uno de cuatro con alergia al trigo (25%) y dos de tres con alergia a la soja (67%).

Tabla 37.1

Persistencia o pérdida de sensibilidad a alimentos específicos a lo largo de 1-2 años en niños con dermatitis atópica.

		Provocación	
Alérgeno	Total	Positiva (%)	Negativa (%)
Huevo	59	45 (76)	14 (24)
Leche	21	17 (81)	4 (19)
Soja	10	5 (50)	5 (50)
Trigo	6	4 (67)	2 (33)
Cacahuete	10	8 (80)	2 (20)
Otro	15	5 (33)	10 (66)

Fuente: Reproducido de la referencia bibliográfica 21 con autorización de Blackwell Publishing.

Shek et al. siguieron las concentraciones de IgE específica de alimentos en 88 pacientes con alergia al huevo y 49 con alergia a la leche de vaca (ALV) que también se sometieron a PAODCCP repetidas [24]. De los 66 alérgicos al huevo, 28 perdieron la alergia con el tiempo, y 16 de los 33 con alergia a la leche. En el caso del huevo, el descenso de las concentraciones de IgE sérica (IgE) se relacionaba significativamente con la probabilidad de desarrollar tolerancia clínica, y el período de tiempo entre provocaciones también influía. En la leche, había asimismo una relación significativa entre el descenso de las concentraciones de IgE y la probabilidad de desarrollar tolerancia a la leche, sin contribuciones significativas del tiempo. La clasificación en dos grupos de edad, menores de 4 años y mayores de 4 años en el momento de la primera provocación, sí influía, ya que el grupo de menor edad tenía más probabilidad de desarrollar tolerancia clínica en relación con la velocidad de descenso de la IgE. La mediana de la concentración de IgE de alimentos en el momento del diagnóstico era significativamente menor para el grupo que desarrolló tolerancia al huevo, y se observó una tendencia similar para la alergia a la leche.

Alergia a la leche

La evolución natural de la alergia a la leche ha sido la más estudiada [25-35]. Sin embargo, como resume la tabla 37.2, los resultados de estos estudios no aportan una visión completamente clara y coherente.

Tabla 37.2

Estudios sobre la evolución natural de la alergia a la leche.

				Porcentaje con tolerancia al final del estudio	
Referencia bibliográfica	N	Edad en el momento del diagnóstico	Duración del seguimiento	Reacciones mediadas por IgE (o de tipo inmediato)	Reacciones no mediadas por IgE (o de tipo demorado)
Dannaeus y Johansson [26]	47	14 días-20 meses	6 meses-4 años (media: 28 meses)	29%	74%
Host y Halken [14]	39	0-12 meses	Hasta los 3 años de edad	76%	100%
Hill [30]	47	3-66 meses	6-39 meses (media: 16 meses)	40%	38%
Bishop et al. [29]	100	1-98 meses (mediana: 16 meses)	5 años	67%	86%[a]
Hill et al. [30]	98	4-100 meses (mediana: 24 meses)	6-73 meses (media: 24 meses)	22%	59%
James y Sampson [35]	29	3-14 años (mediana: 3 años)	3 años	38%	ND
Saarinen et al. [31]	116	Media: 7 meses	Hasta 8,6 años	85%	100%
Shripak et al. [33]	807	1-209 meses (mediana: 13 meses)	4-285 meses (mediana: 55 meses)	19% a los 4 años; 42% a los 8; 79% a los 16	ND
Elizur et al. [32]	54	0-12 meses	48-60 meses	54%	ND

[a] Combina personas con reacciones intermedias y tardías.

Dannaeus y Johansson siguieron a 47 lactantes con alergia a la leche de 6 meses a 4 años [26]. En niños con reacciones de tipo inmediato mediadas por IgE, el 29% desarrollaron tolerancia completa a la leche a lo largo del estudio, comparados con el 74% de aquellos con reacciones de tipo demorado, no mediadas por IgE. La tendencia de la alergia a la leche no mediada por IgE a perderse más rápido que la mediada por IgE ha sido puesta de manifiesto en la mayoría de los estudios, incluido el de Host y Halken [14], en el que la inmensa mayoría de los niños toleraban a la leche a los 3 años de edad.

Hill et al. han publicado una serie de estudios sobre la alergia a la leche [27-30]. En su primer estudio de evolución natural [27], siguieron a 47 niños de 3 a 66 meses de edad con alergia a la leche confirmada mediante provocación

durante 16 meses de mediana (intervalo: 6-39 meses). Globalmente, el 38% de los niños toleraban la leche al término del estudio. Cuando los niños se dividían en grupos según presentaran reacciones a la leche inmediatas, intermedias o tardías, se había producido tolerancia al término del estudio en el 40, 42 y 25%, respectivamente. Se determinaron las concentraciones de IgE, IgA, IgM e IgG específicas de leche, y ningún cambio inmunitario específico se asociaba claramente con el desarrollo de tolerancia a la leche.

En el segundo estudio de este grupo, siguieron a una cohorte de 100 niños con alergia a la leche confirmada por provocación durante 5 años [29]. Globalmente, apareció tolerancia en el 28% de los pacientes a los 2 años de edad, el 56% a los 4 años y el 78% a los 6 años. Cuando los niños se dividieron de nuevo en grupos según presentaran reacciones inmediatas, intermedias o tardías, se había producido tolerancia al final del estudio en el 67, 87 y 83%, respectivamente. En esta cohorte también eran frecuentes las reacciones adversas a otros alimentos: huevo en el 58%, soja en el 47% y cacahuete en el 34%. La mayoría de los niños desarrollaron además una o más enfermedades atópicas, de modo que al término del estudio el 40% tenían asma, el 43% rinitis atópica, y el 21% presentaban eccema.

Un último estudio de este grupo siguió a 98 niños con alergia a la leche durante 2 años de mediana (intervalo: 6-72 meses) [30]. En este estudio, los niños se clasificaron en dos grupos: 69 tenían anticuerpos IgE contra la leche con reacciones inmediatas y 29 presentaron reacciones de tipo demorado. A lo largo del seguimiento, 15 de 69 (22%) con enfermedad mediada por IgE desarrollaron tolerancia, a diferencia de 17 de los 29 (59%) cuyas reacciones no estaban mediadas por IgE. En niños con sensibilidad a la leche mediada por IgE, el desarrollo de tolerancia se asociaba con concentraciones menores de IgE específica de leche en el momento del diagnóstico y al final del estudio, así como con una reducción significativa en la reactividad a las pruebas cutáneas con leche. No obstante, también es importante destacar que 8 de los 15 que desarrollaron tolerancia seguían mostrando pruebas cutáneas fuertemente positivas en ese momento.

En el estudio prospectivo de mayor tamaño hasta la fecha, Saarinen et al. siguieron a 118 niños diagnosticados con alergia a la leche procedentes de un estudio de una cohorte de nacimiento con más de 6.000 niños [31]. De los alérgicos, 86 (73%) tenían alergia a la leche mediada por IgE, y de estos, el 51% se habían hecho tolerantes a los 2 años, y el 85%, a los 8,6 años de edad. Todos los niños con ALV con IgE negativa presentaban tolerancia a los 5 años. Con 8,6 años, los niños con ALV e IgE positiva tenían con más frecuencia asma, rinoconjuntivitis, eccema atópico y sensibilización a cualquier alérgeno que los controles. Concluyeron que la alergia a la leche mediada por IgE persiste con frecuencia hasta la etapa escolar y es un factor de riesgo de otras enfermedades atópicas, mientras que la alergia a la leche no mediada por IgE es un trastorno benigno de lactantes.

En un estudio de cohortes prospectivo de Israel, se identificaron 54 lactantes con ALV-IgE en una población de 13.019 niños seguidos desde el

nacimiento [32]. El diagnóstico de ALV mediada por IgE se basaba en las anamnesis, pruebas intraepidérmicas y provocaciones alimentarias orales si estaban indicadas. Los lactantes alérgicos fueron seguidos durante 48-60 meses, y 31 niños (57,4%) se desprendieron de su ALV a lo largo del período del estudio. La mayoría de los lactantes (70,9%) se recuperaban en los 2 primeros años. Los factores de riesgo de persistencia eran reacción a < 10 ml de leche en la provocación alimentaria, mayor tamaño del habón en la prueba cutánea y edad ≤ 30 días en la primera reacción.

En el estudio global de mayor tamaño realizado hasta ahora, nuestro grupo recogió retrospectivamente datos de 807 pacientes con alergia a la leche mediada por IgE [33]. Los pacientes se consideraban tolerantes si una provocación era negativa o no habían sufrido reacciones en los últimos 12 meses y tenían una concentración de IgE-LV de 3 kU_A/l. Con esta definición, las tasas de resolución fueron del 19% a los 4 años de edad, del 42% a los 8, del 64% a los 12 y del 9% a los 16. Los pacientes con alergia persistente presentaban concentraciones de IgE-LV más altas en todas las edades hasta los 16 años. Encontramos que el valor más elevado de IgE-LV de cada paciente, designado IgE-LV «máxima», era altamente predictivo del pronóstico. Hay que destacar que algunos pacientes desarrollaron tolerancia en la adolescencia, lo que indica que el seguimiento y la reevaluación de los pacientes con ALV es una parte importante de su asistencia médica.

Varios estudios se han dedicado específicamente a los cambios inmunitarios asociados con el desarrollo de tolerancia a la leche. De un grupo de 80 niños alérgicos a la leche, James y Sampson describieron un subgrupo de 29, seguidos durante 3 años como mínimo [35]. Las evaluaciones anuales consistían en PAODCCP, pruebas cutáneas y determinación de las concentraciones de anticuerpos IgE, IgG, IgG1 e IgG4 específicos de caseína y β-lactoglobulina. Todos los niños presentaban IgE específica de leche, así como pruebas cutáneas positivas, y el 80% tenían dermatitis atópica. La mediana de la edad en la incorporación al estudio era de 3 años, con un intervalo de 1 mes a 11 años. De los 29 niños, 11 (38%) desarrollaron tolerancia a los 7 años de edad (mediana). En aquellos que se hicieron tolerantes, la IgE específica de leche y los cocientes IgE/IgG de las dos proteínas de la leche eran menores inicialmente y disminuyeron significativamente a lo largo del tiempo.

Otros tres estudios evaluaron las respuestas de anticuerpos contra proteínas de leche y el desarrollo de tolerancia a la leche [36-38]. En el primer estudio, se identificaron los epítopos de unión a IgE e IgG en la α_{s1}-caseína utilizando sueros de 24 niños alérgicos a la leche, y se analizaron los patrones de reconocimiento de epítopos para determinar si podrían ayudar a predecir la evolución natural de esta alergia. Al comparar el reconocimiento de epítopos de pacientes con alergia persistente a la leche con los de niños más pequeños que probablemente perderán la alergia al crecer, encontraron que dos regiones de unión a IgE eran reconocidas por todos los niños de más edad con alergia a la leche persistente, pero por ninguno de los niños más

pequeños. En el segundo estudio, se realizó un análisis similar de epítopos de unión a IgE e IgG en la β-caseína y κ-caseína de pacientes alérgicos a la leche. La mayoría de los pacientes del grupo de más edad reconocían tres regiones de unión a IgE en estas proteínas, pero ninguno de los pacientes más pequeños. En el tercer estudio se determinó la unión de anticuerpos IgE, IgG4 e IgA a epítopos secuenciales derivados de cinco proteínas principales de la leche mediante un inmunoanálisis de péptidos basado en micromatrices. Encontraron que los patrones de unión a epítopos de IgE eran estables a lo largo del tiempo en pacientes con ALV persistente, mientras que la unión disminuía en aquellos que se recuperaban pronto. En este último grupo, la señal de unión a IgG4 aumentaba a lo largo del tiempo, mientras que la de IgE disminuía. La unión de IgE e IgG4 a un panel de regiones de caseína a_{s1}, a_{s2}, b y k predecía el resultado con notable precisión. Además de una definición más clara de las respuestas de anticuerpos a proteínas/epítopos específicos de la leche, estos estudios indican que podría ser posible con el tiempo desarrollar pruebas clínicas, básicamente de concentraciones de IgE específicas de epítopos, que ayuden a identificar a los niños en riesgo de sufrir alergia a la leche más persistente.

La tabla 37.2 presenta un resumen de los estudios sobre la evolución natural de la alergia a la leche. Al examinar esta información, aparece un panorama algo confuso. Por ejemplo, en el estudio de Host y Halken [14], que en muchos aspectos es el mejor estudio sobre la alergia a la leche realizado hasta ahora, el 76% de los niños con alergia a la leche mediada por IgE y el 100% de aquellos cuya alergia no estaba mediada por IgE toleraban a la leche a los 3 años. Estos números son muy superiores a los presentes en otros estudios. Las únicas cifras que se acercan son las del estudio de Bishop et al. [29], aunque no fue hasta los 6 años de edad que el 78% de esos niños se hicieron tolerantes. Las diferencias entre estos estudios se deben casi con total certeza a sesgos de selección. El de Host y Halken era un estudio poblacional, que incluiría, por tanto, todos los grados de sensibilidad a la leche, mientras que los demás estudios incluyeron niños atendidos por alergólogos, lo que indica que quizás sufrieran una forma más grave de alergia a la leche. Por estos motivos, es probable que los números más optimistas sean correctos para los médicos de atención primaria, mientras que el especialista en alergia podría anticipar una tasa más lenta de pérdida de alergia a la leche en sus pacientes a lo largo del tiempo, así como un porcentaje más elevado de pacientes con alergia persistente.

Un último asunto concerniente a la evolución natural de la alergia a la leche está relacionado con el reciente hallazgo de que un gran número de niños alérgicos a la leche son capaces de tolerar leche si ha sido extensamente hervida, en ocasiones solo pequeñas cantidades, pero otros incluso en formas concentradas [39,40]. Esto se relaciona presumiblemente con el hecho de que aquellos niños que se desprenden de su alergia a la leche al crecer tienen anticuerpos IgE específicos de leche dirigidos principalmente contra epítopos conformacionales, destruidos en su mayor parte por las temperaturas

elevadas. Nowak-Wegrzyn et al. realizaron provocaciones con leche hervida a 100 niños alérgicos a la leche, y encontraron que 68 toleraban solo la leche extensamente hervida, 23 reaccionaban a la leche hervida, y 9 toleraban la leche, hervida o no [39]. Las personas reactivas a la leche hervida tenían habones significativamente más grandes en las pruebas intraepidérmicas y concentraciones de IgE específica de leche y caseína más altas que los demás grupos. A los 3 meses, los participantes que ingerían productos con leche hervida presentaron habones de tamaño significativamente menor en las pruebas intraepidérmicas y cifras más altas de IgG4-caseína que los valores basales. Un estudio posterior del mismo grupo aportó información adicional sobre los cambios inmunitarios asociados a la ingesta de leche hervida, así como sus efectos sobre la evolución natural [40]. Encontraron que los participantes que incorporaron leche hervida a su dieta desarrollaron aumentos significativos de la IgG4 específica de leche y tenían muchas más probabilidades que el grupo de comparación de hacerse tolerante a la leche sin hervir.

Alergia al huevo

En un estudio de la evolución natural de la alergia al huevo, Ford y Taylor siguieron a 25 niños de 7 meses a 9 años de edad (mediana: 17 meses) con alergia al huevo confirmada mediante provocación durante 2-2,5 años [41]. La alergia se resolvió en 11 de los 25 (44%) y persistió en los 14 restantes. Las pruebas cutáneas eran negativas o disminuyeron de tamaño en los que perdieron la reactividad al huevo, comparados con aquellos con reactividad mantenida. Estas cifras son similares al 36% de los niños del estudio de Dannaeus [21] que adquirieron tolerancia al huevo, aunque también describieron que otro 44% se habían hecho menos sensibles con el tiempo. El estudio prospectivo de mayor tamaño sobre la evolución natural de la alergia al huevo procede de una cohorte española de 58 niños, en la que el 50% de los niños alérgicos al huevo desarrollaron tolerancia a los 4-4,5 años de edad [42].

En una revisión retrospectiva de 52 de 881 pacientes procedentes de un centro de referencia terciario, la tasa de resolución de la alergia al huevo fue más lenta que la mencionada en los estudios anteriores [43]. La resolución de la alergia al huevo, definida como resultado negativo en la provocación con huevo o concentración de IgE específica < 2 kU_A/l y ausencia de síntomas en 12 meses, se produjo en el 11% de los pacientes a los 4 años de edad, el 26% a los 6, el 53% a los 10 y el 82% a los 16. Los factores de riesgo de persistencia de la alergia fueron concentración inicial de IgE de huevo elevada, presencia de otra enfermedad atópica y presencia de alergia a otro alimento.

Al igual que en la leche, varios estudios recientes se han ocupado de las diferencias en la reactividad al huevo extensamente cocinado y menos cocinado. Clark et al. realizaron un estudio longitudinal que evaluaba la tasa de resolución a huevos bien cocinados, comparados con huevos crudos, en 95 niños cuya mediana de edad al inicio de la alergia era de 12 meses [44]. La tolerancia se adquiría el doble de rápido al huevo bien cocinado que al crudo (mediana: 5,6 frente a 10,3 años); casi un tercio toleraba el huevo bien cocinado a los 3 años y dos tercios a los 6.

Lemon-Mulé et al. describieron provocaciones con huevo cocido en 117 pacientes con antecedentes de alergia al huevo y encontraron que 64 toleraban el huevo cocido, 23 lo toleraban en su versión habitual y 27 reaccionaron al huevo cocido [45]. Estos últimos participantes tenían un tamaño mayor en los habones de las pruebas cutáneas y cifras más altas de concentraciones de IgE específica de clara de huevo, ovoalbúmina y ovomucoide que los pacientes que toleraban el huevo cocido y normal. El consumo continuado de huevo cocido se asociaba con menor tamaño de los diámetros de habones y concentraciones de IgE específica de ovoalbúmina y concentraciones más altas de IgG4 específica de ovoalbúmina y ovomucoide. Un estudio posterior del mismo grupo encontró que los cocientes de IgE/IgG4 específicas de huevo eran los que mejor predecían los pacientes que toleraban el huevo cocido [46].

Alergia al cacahuete

Hasta hace poco tiempo, era un axioma que la alergia al cacahuete casi nunca desaparece al cumplir años, y los estudios habían apuntado ciertamente en esta dirección. Por ejemplo, Bock siguió a 32 niños de 1-14 años de edad con alergia al cacahuete confirmada por provocación a lo largo de un período de 2-14 años, y encontró que 24 habían tenido exposiciones/reacciones accidentales al cacahuete y ninguno se había desprendido aparentemente de la alergia al cumplir años [47].

Los primeros en describir indicios de que un subgrupo de niños con alergia al cacahuete sí podrían perder la sensibilidad fueron Hourihane et al. [48]. Evaluaron a 230 niños diagnosticados de alergia al cacahuete y realizaron provocaciones alimentarias orales en 120. Un total de 22 niños, entre 2 y 9 años de edad, presentaron una provocación negativa, lo que equivale al 18% de los sometidos a provocaciones o al 9,8% del grupo total. Encontraron que las provocaciones negativas se asociaban con menor tamaño en las pruebas cutáneas y menos alergias a otros alimentos, comparados con aquellos con alergia persistente al cacahuete.

Spergel et al. revisaron retrospectivamente a 293 pacientes con diagnóstico de alergia al cacahuete [49]. Se ofreció una provocación con cacahuete a todas las familias para confirmar el diagnóstico, y un total de 33 niños de 18 meses a 8 años de edad con antecedentes convincentes de alergia al cacahuete y prueba cutánea positiva fueron sometidos a provocaciones. De estos, 14 obtuvieron un resultado negativo y se consideró que la alergia estaba resuelta. Ninguno de los 5 pacientes con antecedentes de anafilaxia por cacahuete desarrollaron tolerancia, a diferencia de 9 de los 17 con antecedentes de urticaria y 4 de los 10 con dermatitis atópica. Además, los que desarrollaron tolerancia presentaron un tamaño significativamente menor en las pruebas cutáneas que los 19 cuya provocación fue positiva.

Skolnick et al. llevaron a cabo una evaluación detallada de 223 niños diagnosticados de alergia al cacahuete [50], incluida una provocación alimentaria oral con este alimento en los que no habían tenido reacciones el último año y cuya cifra de IgE específica frente a cacahuete (IgE-CC) era inferior a 20 kU_A/l. Como muestra la tabla 37.3, 97 niños no fueron sometidos a la provocación porque se consideró que aún tenían alergia al cacahuete basándose en antecedentes de reacción reciente o concentración de IgE-CC igual o superior a 20 kU_A/l [51], y otros 41 niños eran candidatos a la provocación, pero no aceptaron. De los 85 niños sometidos a provocaciones, 48 (el 21,5% del grupo total) tuvieron un resultado negativo y se consideró que habían perdido la alergia al cacahuete. La concentración de IgE-CC era el mejor factor predictivo de provocación negativa: el 61% de aquellos con IgE-CC de 5 kU_A/l y el 67% con cifras de 2 kU_A/l tuvieron éxito en la provocación. La presencia de otras enfermedades atópicas y la gravedad de las reacciones

iniciales al cacahuete no predecían la probabilidad de librarse de la alergia, e incluso un paciente que había sufrido una anafilaxia grave en la reacción inicial se desprendió de su alergia al cumplir años.

Tabla 37.3

Características de pacientes con alergia a cacahuete persistente y resuelta.

	Provocación negativa (*N* = 48)	Provocación positiva (*N* = 37)	Provocación no posible (*N* = 97)	Provocación rehusada (*N* = 41)	Total (*N* = 223)
Edad en el momento del diagnóstico					
Intervalo	8 meses-12 años	6 meses-4 años	2 meses-10 años	8 meses-15 años	2 meses-15 años
Mediana (años)	1,5	1,5	1,5	2	1,5
Edad actual (años)					
Intervalo	4-17,5	4-13	4-20	4-16,5	4-20
Mediana	6	6,5	7	7	6,5
IgE-CC en el momento del diagnóstico[a]					
Intervalo	0,35-52,9	1,8-24,4	4,5-100	0,64-100	0,35-100
Mediana	2,2	2,91	100	6,27	19,8
IgE-CC presente[a]					
Intervalo	0,35-20,4	0,35-18,2	16,8-100	0,35-16,9	0,35-100
Mediana	0,69	2,06	100	4,98	10,7

Fuente: Tomado de la referencia bibliográfica 50.

[a] IgE-CC hace referencia a la concentración de IgE específica de cacahuete en kU_A/l. Un valor de 0,35 se considera negativo y cualquier cifra por encima de 100 se informa como 100.

Un estudio de Vander Leek et al. se centró en niños con alergia al cacahuete persistente [52]. Evaluaron a 85 niños alérgicos, incluidos 55 seguidos durante 5 años como mínimo. De estos pacientes, el 58% de los controlados durante 5 años y el 75% de los seguidos al menos 10 años habían tenido como mínimo una reacción debida a exposición accidental. Además, la mayoría de estas reacciones fueron más graves que las iniciales, y el 52% consistió en síntomas potencialmente mortales. Las reacciones graves se asociaban con concentraciones más altas de IgE-CC, comparados con aquellos cuyas reacciones eran exclusivamente cutáneas. La única nota positiva de este estudio es que cuatro niños perdieron su alergia al cacahuete con los años.

Un último estudio de Neuman-Sunshine et al. examinó a 782 pacientes con alergia al cacahuete persistente a lo largo de 5,3 años (mediana) de seguimiento [53]. La tasa de exposiciones accidentales fue solo del 4,7% anual. La gravedad de la reacción no cambió con las exposiciones repetidas. Las reacciones más graves se asociaban con concentraciones mayores de IgE-CC, pero no con edad, sexo ni asma.

Por tanto, la alergia al cacahuete probablemente durará toda la vida en la mayoría de los pacientes, aunque no en todos. Como una minoría sustancial

de pacientes sí parece perder la sensibilidad con el tiempo, es apropiado reevaluar a los niños con alergia al cacahuete de forma regular. Hay que plantear una provocación alimentaria oral en entornos supervisados para aquellos pacientes que no hayan tenido reacciones en los últimos 1-2 años y cuya concentración de IgE-CC sea baja. Es posible que algunos pierdan su alergia al cacahuete al llegar a la edad adulta [54], pero, globalmente, es improbable que los pacientes que sigan siendo alérgicos en la adolescencia se libren del trastorno y las pruebas repetidas regulares no serán útiles.

Otro punto en la evolución natural de la alergia al cacahuete está relacionado con el potencial de recidiva de la alergia en algunos pacientes con alergia al cacahuete resuelta. Busse et al. fueron los primeros en describir esas recidivas y obtuvieron una tasa del 14% cuando 3 de sus 21 pacientes presentaron recidivas [55]. Todos esos pacientes refirieron que consumían cacahuetes de forma intermitente en pequeñas cantidades tras una provocación negativa con este alimento, y después volvieron a sufrir la alergia 1-2 años más tarde. Posteriormente, Fleischer et al. encuestaron a 64 pacientes que habían perdido la alergia al cacahuete al cumplir años para averiguar si los pacientes ingerían productos de cacahuete desde la provocación negativa, qué tipo de alimentos con cacahuete consumían y con qué frecuencia lo hacían, así como la presencia de reacciones alérgicas al cacahuete [56]. Encontraron que, aunque el 97% habían comido cacahuetes desde la provocación, es frecuente la aversión mantenida a este alimento, y el 70% de los individuos consumían cacahuetes con muy poca frecuencia y en cantidades pequeñas. De los 64 pacientes, 2 tuvieron reacciones alérgicas sospechosas.

Debido a la duda sobre si más pacientes pudieran haber tenido recidivas y no ser conscientes de ellas por su evitación mantenida del cacahuete, Fleischer et al. invitaron a todos los pacientes de su centro que habían perdido la alergia al cacahuete con los años a someterse a una reevaluación, mediante cuestionarios, pruebas cutáneas, concentraciones de IgE específica de cacahuete y PAODCCP [57]. De 68 pacientes, 47 seguían tolerando los cacahuetes, y de estos, 34 consumían productos de cacahuete concentrados al menos una vez al mes, mientras que 13 casi nunca comían cacahuetes o lo hacían en cantidades limitadas, pero su PAODCCP fue negativa. La situación de 18 pacientes resultó indeterminada debido a que consumían cacahuetes con muy poca frecuencia o en cantidades limitadas y rechazaron someterse a una PAODCCP. La tasa de recidiva global fue del 7,9% (IC al 95% 1,7-21,4). Concluyeron que los niños que se desprenden de su alergia al cacahuete al cumplir años tienen riesgo de recidivas, y este riesgo es significativamente mayor en aquellos pacientes que continúan evitando en gran medida el cacahuete tras resolverse la alergia. De acuerdo con estos hallazgos, recomendaron a los pacientes consumir cacahuetes con frecuencia y llevar consigo adrenalina indefinidamente hasta demostrar tolerancia mantenida al cacahuete.

Alergia a frutos secos

El estudio de Dannaeus [21] incluía 26 pacientes con alergia a frutos secos, ninguno de los cuales perdió la sensibilidad en un seguimiento de 2-5 años. Fleischer et al. evaluaron a 278 pacientes con este tipo de alergia, definida como antecedentes de reacción con la ingesta e IgE específica de frutos secos positiva o IgE positiva sin antecedentes de ingesta [58]. Si todas las concentraciones de IgE específica de frutos secos eran < 10 kU_A/l, se ofrecían PAODCCP. De los 278, 101 (36%) tenían antecedentes de reacciones agudas, 12 de los cuales (12%) habían presentado reacciones a múltiples frutos secos y 73 (63%) tenían antecedentes de reacciones moderadas o graves. Nueve de los 20 pacientes que habían reaccionado previamente a frutos secos presentaron provocaciones negativas, de modo que 9 (8,9%; IC al 95% 4-16) de 101 pacientes con antecedentes de reacciones previas a estos frutos secos perdieron su alergia al cumplir años. En los 19 que nunca habían consumido frutos secos, pero tenían concentraciones detectables de IgE específica de estos alimentos, 14 presentaron reacciones negativas. Un total de 161 no cumplían criterios de provocación, y 78 sí lo hacían, pero rechazaron las provocaciones. El 58% con concentraciones de IgE específica de frutos secos de 5 kU_A/l o menos y el 63% con cifras de 2 kU_A/l o menos tuvieron éxito en las provocaciones. Concluyeron que cerca del 9% de los pacientes se desprenden de la alergia a los frutos secos con los años, incluidos algunos con reacciones graves previas.

Otros alimentos

Un centro de referencia terciario publicó una revisión retrospectiva de 133 pacientes con alergia a la soja [59]. La mediana de la edad en la consulta inicial era de 1 año y la duración del seguimiento fue de 5 años de mediana. Los análisis de Kaplan-Meier predecían resolución de la alergia a la soja en el 25% a los 4 años de edad, el 45% a los 6 y el 69% a los 10. A la edad de 6 años, apareció tolerancia a la soja en el 59% de los niños con una concentración máxima de IgE de soja < 5 kU_A/l, el 53% de aquellos con IgE máxima de 5-9,9, el 45% si la cifra era de 10-49,9, y el 18% cuya concentración máxima de IgE de soja era > 50 kU_A/l.

Se realizó un estudio retrospectivo similar en 103 pacientes con alergia al trigo mediada por IgE, que encontró tasas de resolución del 29% a los 4 años de edad, del 56% a los 8 y del 65% a los 12 [60]. Las concentraciones de IgE de trigo más altas se asociaban con peor pronóstico, y la cifra máxima de IgE de trigo registrada resultó un factor predictivo útil de alergia persistente, aunque muchos niños cuyas cifras eran las más elevadas perdieron la alergia. La mediana de edad a la resolución de la alergia al trigo era de unos 6,5 años en esta población, pero en una minoría importante de pacientes la alergia al trigo se mantuvo hasta la adolescencia.

Como se menciona previamente en varios estudios, las reacciones adversas a frutas, verduras, hortalizas y otros cereales son típicamente breves [9,10,21]. Aunque algunos niños sí tienen alergias graves mediadas por IgE a estos alimentos que pueden persistir en el tiempo, en la mayoría de los casos es posible reintroducirlos en la dieta en un período de 6-12 meses. De hecho, muchas de ellas tal vez representen intolerancias o reacciones irritativas en vez de auténticas alergias.

Por el contrario, aunque los estudios reales son escasos, se ha apreciado que las alergias a pescado, marisco y semillas no suelen desaparecer con los años. El estudio de Dannaeus [21] incluía 32 niños con alergia al pescado, de los cuales 5 adquirieron tolerancia. Otro estudio siguió a 11 pacientes con alergia a gambas a lo largo de 2 años y encontró que no había cambios significativos en las concentraciones de anticuerpos específicos de alérgeno durante ese período [61]. Los escasos datos existentes indican que la alergia al sésamo, del mismo modo que las alergias a cacahuetes y frutos secos, tiene más probabilidades de persistir, con tasas de resolución publicadas del 20 al 30% [62-64].

Alergia alimentaria en los adultos

La mayoría de los estudios sobre la evolución natural de la alergia alimentaria se han centrado lógicamente en los niños. Los alimentos responsables de alergias en adultos más frecuentes son cacahuete, frutos secos, pescado y marisco; todos ellos suelen persistir a lo largo de la vida. Estas alergias son las más frecuentes en la etapa adulta por su carácter persistente y debido a que la mayor parte de las alergias al marisco se desarrollan a esta edad.

Un estudio evaluó la evolución natural de las alergias alimentarias en los adultos [65]. En 23 adultos con alergias a distintos alimentos se realizaron PAODCCP basales, y se identificaron reacciones claras en 10 pacientes a un total de 13 alimentos. A continuación siguieron una dieta de evitación estricta del alimento responsable durante 1-2 años y volvieron a someterse a provocaciones. De los 13 alimentos previamente causales, 5 (38%) fueron bien tolerados, incluidos leche en 2 pacientes y trigo, huevo y tomate en un paciente cada uno. Los dos pacientes con alergia a frutos secos seguían reaccionando, al igual que los dos con alergia a la leche y un paciente en cada caso con alergia a patata, ajo y arroz.

Otro estudio analizó adultos con alergia al cacahuete, incluyendo pacientes cuya alergia comenzó al principio de la infancia y en la edad adulta [54]. De los 35 pacientes evaluados, 8 tuvieron un resultado negativo en la PAODCCP con cacahuete, lo que indica que al menos algunos pacientes con alergia al cacahuete deberían ser seguidos en la etapa adulta por la posibilidad de resolución.

Seguimiento del niño alérgico

Es obligatorio que los niños con alergia alimentaria tengan un seguimiento regular. Este es necesario para controlar el crecimiento y reevaluar signos y síntomas de alergia alimentaria persistente, cumplimiento de la dieta de evitación recomendada y medidas objetivas de alergia alimentaria. Hay que revisar las reacciones producidas, prestando especial atención a cómo podrían haberse prevenido y si el tratamiento administrado era correcto.

Todos los niños con alergia alimentaria deben asimismo ser reevaluados a intervalos regulares para determinar si se han desprendido de la alergia. Esto debe hacerse habitualmente una vez al año, aunque en algunas alergias alimentarias podría ser apropiado un intervalo más corto o largo. Por ejemplo, un lactante con reacciones adversas a frutas, hortalizas o verduras precisaría una reevaluación tras 3-6 meses, mientras que un niño mayor que tiene claramente alergia persistente a cacahuete o frutos secos quizás no precise pruebas repetidas, aunque sigue siendo importante un seguimiento regular para revisar las estrategias de evitación y protocolos de tratamiento. En algunos casos es posible que se hayan producido exposiciones sin reacciones o con reacciones de escasa entidad, indicativas de que la alergia podría haberse resuelto y de que es factible reintroducir el alimento en la dieta.

El proceso de reevaluación puede incluir pruebas cutáneas, determinación de concentraciones de IgE específica y/o provocaciones alimentarias orales, según la situación clínica concreta. Es muy importante recalcar, sin embargo, que una prueba cutánea o concentración de IgE positiva no significa necesariamente que persista la alergia alimentaria, porque estas pruebas pueden seguir siendo positivas incluso cuando el paciente ya no presenta sensibilidad clínica. Las concentraciones cuantitativas de IgE son cada vez más la prueba de elección para vigilar las alergias alimentarias con el tiempo y ayudar a dirigir las decisiones sobre la programación de las provocaciones alimentarias orales con alimentos. Al final, habitualmente será necesaria la provocación alimentaria para demostrar la desaparición de una alergia. Deben realizarse con cautela, porque es posible que aparezcan reacciones graves incluso cuando las pruebas indican una alta probabilidad de pérdida de la alergia.

Hasta que la alergia desaparezca, clásicamente se ha recomendado mantener una dieta de evitación estricta. Aunque esto es esencial para prevenir reacciones, la impresión previa de que la evitación estricta aumenta la probabilidad de librarse de la alergia alimentaria con los años, o incluso podría acelerar el proceso, cada vez es más cuestionada. En realidad, hay muy pocos datos que respalden esta idea [35,60], y está claro que algunos niños pierden rápidamente sus alergias alimentarias sin evitación estricta, mientras que otros no lo consiguen incluso con la dieta más rigurosa. Actualmente hay también indicios crecientes que indican que la exposición al

alimento al cual uno es alérgico podría realmente acelerar la resolución de la alergia. Esto resulta especialmente cierto para la leche y el huevo, en los que se ha demostrado que un cocinado extenso reduce la potencia de los alérgenos y los hace totalmente tolerables para una mayoría de las personas con alergia a estos alimentos [39,40,45,46,66]. Aunque no contamos con datos exhaustivos, los estudios realizados hasta la fecha indican que la exposición a las formas hervidas de leche y huevo probablemente acelere la resolución de la alergia, incluso al alimento crudo. Todavía no están listas las recomendaciones claras sobre la introducción óptima de la leche y el huevo cocinados y la necesidad de la evitación estricta de otros alimentos, aunque muchos centros no realizan rutinariamente provocaciones con productos cocinados en pacientes alérgicos a la leche y el huevo. De ser tolerados, esto puede aumentar enormemente la calidad de vida del paciente, e incluso conducir a la resolución más rápida de la alergia. No obstante, esto no carece de riesgos, y es necesario vigilar atentamente todo el proceso.

Conclusiones

El conocimiento de la evolución natural y la prevención de la hipersensibilidad alimentaria es extremadamente importante en el tratamiento de los pacientes con alergias alimentarias. Aunque los distintos estudios sobre este tema no coinciden en su totalidad, hay tendencias en los datos que aportan varios mensajes claros. En primer lugar, la alergia alimentaria es muy frecuente. En segundo lugar, la inmensa mayoría de las alergias alimentarias comienzan en los 12-24 primeros meses de vida. En tercer lugar, la mayoría de las alergias alimentarias desaparecen con los años, aunque hay excepciones importantes en este pronóstico generalmente bueno. Por último, la alergia alimentaria es, con frecuencia, la primera de las enfermedades atópicas, y la mayoría de los niños desarrollan después alergias respiratorias.

También es importante destacar la importancia de establecer diagnósticos precoces y certeros de alergia alimentaria infantil. Solo esto permitirá poner en marcha los elementos clave necesarios para la atención al paciente con alergia alimentaria, incluidos la instrucción sobre dietas de evitación y el desarrollo de planes de atención urgente en el tratamiento de las reacciones alérgicas. Las dietas de evitación son complejas y requieren instrucciones detalladas, sin las cuales el niño estará en riesgo de sufrir reacciones accidentales. Además, las medidas que podrían ayudar a prevenir la aparición de más alergias alimentarias, así como alergias por inhalación, deberían ponerse en práctica en el momento del diagnóstico inicial.

Bibliografía

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:S1–S58.
2. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:638–646.
3. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, et al. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1210–1218: e4.
4. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:668–676.
5. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:798–806.
6. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics*. 2009;124:1549–1555.
7. Luccioli S, Ross M, Labiner-Wolfe J, Fein SB. Maternally reported food allergies and other food-related health problems in infants: characteristics and associated factors. *Pediatrics*. 2008;122(Suppl. 2):S105–S112.
8. Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *J Am Med Assoc*. 2010;303:1848–1856.
9. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics*. 1987;79:683–688.
10. Kajosaari M. Food allergy in Finnish children aged 1 to 6 years. *Acta Paediatr Scand*. 1982;71:815–819.
11. Eggesbo M, Halvorsen R, Tambs K, Botten G, et al. Prevalence of parentally perceived adverse reactions to food in young children. *Pediatr Allergy Immunol*. 1999;10:122–132.
12. Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of CMA/CMPI in young children: the validity of parentally perceived reactions in a population-based study. *Allergy*. 2001;56:393–402.
13. Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. *Allergy*. 2001;56:403–411.
14. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to

clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy*. 1990;45:587–596.
15. Host A, Halken S, Jacobsen HP, et al. The natural course of cow's milk protein allergy/intolerance [abstract]. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:S490.
16. Tariq SM, Stevens M, Matthews S, et al. Cohort study of peanut and tree nut sensitisation by the age of 4 years. *BMJ*. 1996;313:514–517.
17. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, et al. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:1173–1179.
18. Nickel R, Kulig M, Forster J, et al. Sensitization to hen's egg at the age of 12 months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of 3 years. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:613–617.
19. Kulig M, Bergmann R, Niggermann B, et al. Prediction of sensitization to inhalant allergens in childhood: evaluating family history, atopic dermatitis and sensitization to food allergens. *Clin Exp Allergy*. 1998;28:1397–1403.
20. Bock SA. Natural history of severe reactions to foods in young children. *J Pediatr*. 1985;107:676–680.
21. Dannaeus A, Inganas M. A follow-up study of children with food allergy. Clinical course in relation to serum IgE- and IgG- antibody levels to milk, egg, and fish. *Clin Allergy*. 1981;11:533–539.
22. Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr*. 1989;115:23–27.
23. Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr*. 1985;107:669–675.
24. Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, et al. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:387–391.
25. Businco L, Benincori N, Cantani A, et al. Chronic diarrhea due to cow's milk allergy. A 4- to 10-year follow-up study. *Ann Allergy*. 1985;55:844–847.
26. Dannaeus A, Johansson SGO. A follow-up of infants with adverse reactions to cow's milk. *Acta Paediatr Scand*. 1979;68:377–382.
27. Hill DJ, Firer MA, Ball G, Hosking CS. Recovery from milk allergy in early childhood: antibody studies. *J Pediatr*. 1989;114:761–766.
28. Hill DJ, Firer MA, Shelton MJ, Hosking CS. Manifestations of milk allergy in infancy: clinical and immunologic findings. *J Pediatr*. 1986;109:270–276.
29. Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J Pediatr*. 1990;116:862–867.
30. Hill DJ, Firer MA, Ball G, Hosking CS. Natural history of cows' milk allergy in children: immunological outcome over 2 years. *Clin Exp*

Allergy. 1993;23:124–131.
31. Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:869–875.
32. Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, et al. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Pediatr*. 2012;161:482–487.
33. Skripak J, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1172–1177.
34. Host A, Jacobsen HP, Halken S, Holmenlund D. The natural history of cow's milk protein allergy/intolerance. *Eur J Clin Nutr*. 1995;49:S13–S18.
35. James JM, Sampson HA. Immunologic changes associated with the development of tolerance in children with cow milk allergy. *J Pediatr*. 1992;121:371–377.
36. Chatchatee P, Jarvinen K-M, Bardina L, et al. Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on as1-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:379–383.
37. Chatchatee P, Jarvinen K-M, Bardina L, et al. Identification of IgE-and IgG-binding epitopes on b- and k-casein in cow's milk allergic patients. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1256–1262.
38. Savilahti EM, Rantanen V, Lin JS, et al. Early recovery from cow's milk allergy is associated with decreasing IgE and increasing IgG4 binding to cow's milk epitopes. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1315–1321.
39. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:342–347.
40. Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, et al. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:125–131.
41. Ford RP, Taylor B. Natural history of egg hypersensitivity. *Arch Dis Child*. 1982;57:649–652.
42. Boyano-Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Martín-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:304–309.
43. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1413–1417.
44. Clark A, Islam S, King Y, et al. A longitudinal study of resolution of allergy to well-cooked and uncooked egg. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:706–712.
45. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg

allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:977–983.
46. Caubet JC, Bencharitiwong R, Moshier E, et al. Significance of ovomucoid- and ovalbumin-specific IgE/IgG(4) ratios in egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:739–747.
47. Bock SA, Atkins FM. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83:900–904.
48. Hourihane JO, Roberts SA, Warner JO. Resolution of peanut allergy: case-control study. *BMJ*. 1998;316:1271–1275.
49. Spergel JM, Beausoleil JL, Pawlowski NA. Resolution of childhood peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;85:473–476.
50. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Barnes-Koerner C, et al. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:367–374.
51. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescent. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:444–451.
52. Vander Leek TK, Liu AH, Stefanski K, et al. The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE. *J Pediatr*. 2000;137:749–755.
53. Neuman-Sunshine DL, Eckman JA, Keet CA, et al. Natural history of persistent peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108:326–331.
54. Savage JH, Limb SL, Brereton NH, Wood RA. The natural history of peanut allergy: extending our knowledge beyond childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:717–719.
55. Busse PJ, Nowak-Wegrzyn AH, Noone SA, et al. Recurrent peanut allergy. *N Engl J Med*. 2002;347:1535–1536.
56. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, et al. The natural progression of peanut allergy: resolution and the risk of recurrence. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:183–189.
57. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, Wood RA. Peanut allergy: recurrence and its management. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1195–1201.
58. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, Wood RA. The natural history of tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1087–1093.
59. Savage JH, Kaeding AJ, Matsui EC, Wood RA. The natural history of soy allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:683–686.
60. Keet CA, Matsui EC, Dhillon G, et al. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102:410–415.
61. Daul CB, Morgan JE, Lehrer SB. The natural history of shrimp-specific immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86:88–93.
62. Cohen A, Goldberg M, Levy B, et al. Sesame food allergy and sensitization in children: the natural history and long-term follow-up.

Pediatr Allergy Immunol. 2007;18:217–223.
63. Aaronov D, Tasher D, Levine A, et al. Natural history of food allergy in infants and children in Israel. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101:637–640.
64. Agne PS, Bidat E, Agne PS, et al. Sesame seed allergy in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2004;36:300–305.
65. Pastorello EA, Stocchi L, Pravettoni V, et al. Role of elimination diet in adults with food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;84:475–483.
66. Huang F, Nowak-Węgrzyn A. Extensively heated milk and egg as oral immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12:283–292.

38

Prevención de la alergia alimentaria

Gideon Lack

George Du Toit *Department of Paediatric Allergy, King's College London Clinical Lead for Allergy Service Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust St Thomas' Hospital, London, UK*

Conceptos clave

- A pesar de la tendencia a retrasar el destete, las alergias alimentarias han aumentado en las últimas décadas.
- La lactancia materna exclusiva durante los primeros 3 meses de vida puede tener un efecto protector sobre los resultados de la alergia, pero no sobre las alergias alimentarias específicamente.
- No existen pruebas consistentes que apoyen la lactancia materna exclusiva más allá de los 3 meses de edad como un medio para prevenir la alergia alimentaria o la enfermedad atópica.
- En los lactantes de alto riesgo, las fórmulas hidrolizadas pueden reducir los síntomas de eccema, pero no la alergia alimentaria.
- Es necesario realizar estudios controlados aleatorizados para comprobar las nuevas estrategias de prevención, como la inducción de la tolerancia oral.

Introducción

La prevalencia de la alergia alimentaria (AAl) mediada por IgE parece haber aumentado en las dos últimas décadas, y aproximadamente el 3-6% de los niños de los países desarrollados están afectados [1,2]. El aumento de la AAl se describe mejor por la alergia a los cacahuetes (AC) [3-5]. Por ejemplo, en el Reino Unido, en tres estudios secuenciales (cohortes nacidas en 1989-2000), se ha demostrado un aumento de la prevalencia de la AC del 0,6 al 1,8% en los últimos 10 años [4]. Hay hallazgos similares en EE. UU., donde Sicherer et al. han observado cambios de la prevalencia de la AC y la alergia a los frutos secos. Compararon tres grandes encuestas telefónicas en las que se preguntó por la AC y la alergia a los frutos secos en 5.300 hogares. Estos estudios transversales se realizaron en 1997, 2002 y 2008. Demostraron un aumento significativo de la AC y la alergia a los frutos secos, sobre todo en niños menores de 18 años de edad. La prevalencia de la AC aumentó del 0,4 en 1997 al 0,8 en 2002 y al 1,4% en 2008 ($p < 0,0008$). Aunque estos estudios se basan en autoinformes en lugar de en pruebas objetivas, se utilizó la misma metodología en las tres encuestas. El incremento registrado es similar al observado en otros estudios en los que se han utilizado medidas objetivas, como pruebas cutáneas [5,6]. Cabe señalar que los conocimientos sobre la epidemiología de la AAl son limitados e imprecisos, ya que la mayoría de los estudios que documentan la prevalencia de la alergia a los cacahuetes, la leche y los huevos se realizan en países occidentales; no hay encuestas internacionales publicadas que definan la AAl en una escala más amplia, con la consecuencia de que nuestros conocimientos sobre la AAl en los países en vías de desarrollo son limitados y se basan principalmente en series de casos. Sin embargo, la AAl se considera ahora un problema de salud pública, porque este trastorno se asocia a una morbilidad significativa y a mortalidad ocasional. Los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de la alergia comprenden los antecedentes familiares, el sexo masculino (al menos en la infancia), el origen étnico y los polimorfismos genéticos. Aunque los factores genéticos son claramente importantes en el desarrollo de la AAl, el aumento de la AAl se ha producido en un corto período de tiempo y, por lo tanto, es poco probable que se deba solo a cambios genéticos de la línea germinal. Parece posible que una o más exposiciones ambientales puedan, a través de cambios epigenéticos, interrumpir el «estado inmunológico por defecto» de la tolerancia alimentaria. Por lo tanto, se requieren estrategias para la prevención de la AAl: las estrategias de prevención primaria intentan evitar la aparición de la sensibilización a la IgE; la prevención secundaria pretende interrumpir el desarrollo de la AAl en los niños sensibilizados a la IgE, y la prevención terciaria pretende reducir la expresión de la enfermedad alérgica en el «órgano final» en los niños con AAl establecida.

Este capítulo no pretende refutar las numerosas revisiones realizadas en este campo, sino poner de manifiesto las importantes conclusiones derivadas

de estas revisiones, y se centra en las nuevas estrategias que ayudan a mejorar los conocimientos actuales en este campo.

Retos metodológicos

En esta sección se analizan los aspectos metodológicos que dificultan la interpretación de los muchos estudios realizados en el campo de la prevención de la alergia (se resumen en la tabla 38.1).

Tabla 38.1

Aspectos metodológicos conocidos que complican la interpretación de los estudios dirigidos a la prevención de la alergia alimentaria.

Aspecto	Problema	Abordaje recomendado
Diseño del estudio	La mayoría de los estudios en este campo son observacionales.	Los ECA representan el método de referencia de la medicina clínica, sobre todo cuando los resultados se han reproducido y se ha demostrado que son consistentes en otros metaanálisis. Sin embargo, los resultados positivos de los ECA son más fáciles de interpretar que los estudios negativos. Puesto que es probable que la patogenia de la AAl sea multifactorial, es necesario diferenciar entre la causalidad necesaria y la suficiente.
Causalidad inversa	Los primeros signos de la enfermedad alérgica sospechosa (como el eccema) darán lugar a la modificación de los patrones de alimentación.	Si es posible, los estudios deben adoptar metodologías ADCCP para las provocaciones alimentarias.
Aleatorización	Existen restricciones éticas necesarias que limitan la asignación al azar para las intervenciones dietéticas. Esto es así especialmente en los estudios sobre leches infantiles.	Siempre hay que fomentar la lactancia materna. Los estudios en los que se pretende evaluar el efecto de los alimentos complementarios deberían aleatorizarse dentro del grupo alimentado con leche materna.
Enmascaramiento de las intervenciones dietéticas	El enmascaramiento de las intervenciones dietéticas específicas puede no ser posible debido a cuestiones de seguridad o a limitaciones prácticas, por ejemplo, la lactancia materna.	No siempre es posible tener un grupo placebo en los estudios nutricionales de lactantes.
Determinación de la alergia alimentaria	En pocos estudios se utilizan las provocaciones alimentarias orales (PAO) para el diagnóstico de la AAl. Por lo tanto, el diagnóstico de la AAl suele ser inadecuado, tanto al inicio del estudio como al final. Demasiados estudios se basan exclusivamente en la presencia de IgE específica (determinada por las pruebas intraepidérmicas y/o la IgE específica).	Hay que intentar realizar PAO a todos los participantes. En los niños en los que no se va a realizar una PAO, se necesitan unos algoritmos de diagnóstico *a priori* para hacer un diagnóstico combinando la anamnesis, la exploración, las pruebas intraepidérmicas y la determinación de la IgE específica.
Marcadores indirectos	El eccema, la rinitis y el asma suelen utilizarse como marcadores indirectos de la AAl.	Como el anterior.
Evolución natural de la alergia alimentaria	La tolerancia alimentaria se prevé en muchas alergias alimentarias infantiles, pero no en todas.	Hay que tener en cuenta la tasa de remisión natural de una enfermedad antes de su evaluación para los efectos del estudio.
Nomenclatura	No existe un consenso suficiente dentro de la comunidad de la alergia con respecto a la terminología de los trastornos alérgicos frecuentes.	El consenso con respecto a la nomenclatura de la alergia de los trastornos alérgicos frecuentes facilitará mucho la investigación en este campo.
Diagnóstico de la alergia	Hay poco consenso dentro de la comunidad de la alergia con respecto a los criterios diagnósticos ideales para utilizarlos en los trastornos alérgicos frecuentes, en particular en la primera infancia. Por ejemplo, muchos estudios se refieren a términos genéricos, como «alergia» o «atopia». Las definiciones de cada uno de estos trastornos están abiertas a una gran variabilidad.	Se requiere encarecidamente un consenso con respecto al diagnóstico de los trastornos alérgicos frecuentes entre las organizaciones de alergólogos.
Determinación de la dieta	La determinación del consumo de alimentos se realiza habitualmente mediante un Food Frequency Questionnaire (FFQ) retrospectivo. Los FFQ son propensos a muchas formas de sesgo.	Deben utilizarse diarios de la alimentación prospectivos validados para el contexto, el lenguaje y la coherencia.
Variables de la dieta y medición de las mismas	Pocos análisis dietéticos consideran todas las variables, que son la edad de introducción, la cantidad ingerida (individual y acumulativa), la frecuencia de la exposición, la variabilidad de los alérgenos, el procesamiento de los alérgenos y la lactancia concomitante en el momento de iniciar la alimentación complementaria.	Se requieren herramientas validadas bien diseñadas para registrar con precisión todas las variables dietéticas.
Definiciones: destete	El uso del término «destete» no es consistente y, por lo general, se limita solo a la introducción de alimentos sólidos.	Debe adoptarse el término «alimentación complementaria», que incorpora cualquier alimento o líquido que contenga nutrientes que no sean leche materna que se administre a los

		complementaria.
Marcadores de alto riesgo	Muchos estudios se dirigen a poblaciones atópicas de alto riesgo. Sin embargo, estas poblaciones son difíciles de definir.	Los estudios deben comprender poblaciones de estudio enteras (es decir, tanto de alto riesgo como de riesgo medio y bajo). Las poblaciones de riesgo deben definirse *a priori.* Se requieren marcadores de alto riesgo mejores.
Separación de los efectos específicos cuando las intervenciones se combinan	Las intervenciones múltiples suelen estudiarse en diferentes puntos temporales. Por ejemplo, los probióticos pueden administrarse a la madre (durante el embarazo y/o la lactancia) y/o al lactante. Esto hace difícil determinar el efecto específico de cada intervención en cada punto temporal.	Los estudios preliminares de prueba de concepto deben separar los efectos de cada intervención.
La introducción de alimentos complementarios se asocia a múltiples variables	La interrupción temprana de la lactancia materna y la introducción de alimentos complementarios se ha asociado a factores culturales y socioeconómicos, y también a factores específicos, como la edad materna, la alimentación con fórmulas y el tabaquismo de la madre.	El análisis de regresión debe controlar tantos factores de confusión relevantes como sea posible, sobre todo en los estudios observacionales. Esto destaca la necesidad de estudios controlados aleatorizados.
Vigilancia del cumplimiento	La vigilancia del cumplimiento de las intervenciones, en particular de las intervenciones dietéticas, es difícil.	Se requieren mejores herramientas para supervisar el cumplimiento de la dieta.

En numerosos estudios se han evaluado diferentes estrategias para la prevención de la AAl. A pesar de este extenso trabajo, generalmente los resultados han sido ineficaces. El hecho de que ninguna intervención aislada ni ninguna combinación de intervenciones hayan demostrado de forma repetida un fuerte efecto protector contra la AAl refleja tanto las intervenciones por sí mismas como, en su defecto, los métodos de estudio utilizados para medirlas.

Una limitación importante de muchos estudios sobre la prevención de la AAl radica en el diseño del estudio. Se han realizado pocos estudios nutricionales aleatorizados debido a las restricciones éticas necesarias con respecto a la asignación al azar de los lactantes para recibir algo que no sea leche materna.

Una segunda limitación importante de los estudios en este campo es la descripción fenotípica de la AAl, en especial en los niños pequeños. En pocos estudios se utilizan los métodos de provocación alimentaria. Aunque la tolerancia puede determinarse de forma adecuada mediante una provocación alimentaria abierta, el método de referencia para confirmar la AAl es una provocación alimentaria oral doble ciega, controlada con placebo (PAODCCP). Estas provocaciones son laboriosas y no carecen de riesgos. Además, las provocaciones alimentarias orales de nivel de entrada no pueden realizarse en los niños asignados al grupo de evitación de los estudios de intervención alimentaria. Por lo tanto, un diagnóstico claro de AAl en los lactantes en el momento de la inscripción o la salida de los estudios rara vez es seguro. Esta limitación es especialmente problemática en el diagnóstico de la alergia a la leche de vaca (ALV), que es una alergia frecuente que se ha estudiado mucho en los niños, y se asocia tanto a reacciones inmediatas mediadas por IgE como retardadas no mediadas por IgE.

El marcador indirecto que más se ha utilizado para determinar la AAl es el resultado de la sensibilización de la IgE (definida por los resultados de la prueba intraepidérmica [PIE] y/o la determinación de la IgE específica). Aunque la AAl mediada por IgE requiere el estado de «sensibilización», la mayoría de los niños con sensibilidad alimentaria no son alérgicos a los alimentos. Las diferencias metodológicas en la determinación de la

Por ejemplo, en el estudio Australian Health Nuts [7], el 9% de una cohorte de nacimiento de 2.848 lactantes de 1 año de edad tenían alergia al huevo mediada por IgE demostrada mediante provocación. Sin embargo, esta alta prevalencia de alergia al huevo se debía al uso de extracto de clara de huevo cruda para realizar las PIE y las provocaciones alimentarias orales. Como era de esperar, después se descubrió que solo el 19,7% de los niños con alergia a la clara de huevo cruda reaccionaron durante una provocación con huevo cocido. Esto da lugar a una prevalencia de la alergia al huevo cocido del 2,2%, que es similar a la de otros estudios epidemiológicos que han considerado la prevalencia de la alergia al huevo cocido.

El eccema también es un marcador sustituto que se utiliza con frecuencia para la AAl. Aunque se ha demostrado que el eccema es un factor de riesgo para el desarrollo de AAl, no todos los niños con alergia alimentaria tienen eccema [8,9]. Por lo tanto, aunque el eccema está muy asociado a la AAl, no son sinónimos, como lo demuestran los estudios en los que se produce una mejoría del eccema, pero no de la AAl. Además, en la mayoría de los estudios en los que se ha observado un efecto sobre el eccema, no se ha evaluado su gravedad. Se ha demostrado que el eccema leve tiene un curso transitorio cuando se compara con el eccema de moderado a grave [10]. Por lo tanto, puede ser que los estudios que pretenden prevenir el eccema en realidad traten el eccema (es decir, prevención terciaria) en niños que entraron al estudio con AAl. Como alternativa, los efectos del estudio pueden limitarse a la enfermedad transitoria de eccema leve. Limitaciones similares se aplican al diagnóstico del asma y la rinoconjuntivitis.

Otras limitaciones de los marcadores indirectos que se utilizan para el diagnóstico de la AAl son las inconsistencias de la nomenclatura y las dificultades para diagnosticar con precisión estos trastornos en los lactantes y los niños pequeños. Por ejemplo, se han utilizado términos diferentes para describir el trastorno «eccematoso». Esto no solo da lugar a errores de la clasificación de la enfermedad, sino que también pueden describirse diferentes trastornos inmunológicos. De hecho, la función de la sensibilización atópica en el eccema infantil sigue estando poco clara, ya que no es ni un requisito previo ni una causa uniforme de la enfermedad.

Los estudios nutricionales son propensos al sesgo de la selección y a la causalidad inversa. Este sesgo puede surgir porque las familias atópicas, si conocen las recomendaciones sanitarias públicas o si observan el eccema cuando empieza a aparecer, están cada vez más motivadas para modificar las prácticas alimentarias, ya sea en su propia dieta o en la dieta de sus hijos. Los efectos de la causalidad inversa destacan en diversos estudios y para diferentes resultados de la alergia. Por ejemplo, en el Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC), los antecedentes de una reacción alérgica a los cacahuetes se asociaron a la lactancia materna prolongada [8]. Sin embargo, cuando se ajustó para el eccema infantil mediante análisis de regresión, la lactancia materna no afectaba al desarrollo de la AC.

Las AAl infantiles son dinámicas, con una tendencia general a resolverse en

muchos casos, pero no en todos, durante la primera década de la vida. Esto también es así para el eccema leve y fenotipos de asma seleccionados. La planificación del estudio tiene que tener en cuenta estos antecedentes naturales antes de evaluar los resultados del estudio a largo plazo.

Los estudios de observación (como son la mayoría de los estudios en este campo) son vulnerables al sesgo de las fuentes no medidas y desconocidas. Por lo tanto, en un mundo ideal, la hipótesis de estudio solo podría evaluarse mediante estudios ADCCP. Incluir un placebo en los estudios nutricionales no siempre es práctico o seguro. Los estudios aleatorizados, controlados, en los que se comprueba la introducción temprana o tardía de un alimento o alimentos en los lactantes prácticamente no pueden incorporar un placebo en el grupo de control. También es difícil (p. ej., gambas) o imposible (p. ej., lactancia materna) realizar ciertas intervenciones de forma ciega.

Por encima de todo, las intervenciones de estudio deben ser seguras para la madre y para el niño. No obstante, han surgido problemas de seguridad en algunos estudios. Por ejemplo, se ha observado que las intervenciones dietéticas comprometen el bienestar fetal y materno [11], y en los estudios que utilizan probióticos se ha demostrado un aumento de la tasa de sensibilización y de los resultados alérgicos en estudios independientes [12,13].

Los estudios de prevención suelen dirigirse a familias de alto riesgo, pero esta población es difícil de definir. Por ejemplo, ~ 10% de los niños sin un pariente de primer grado alérgico desarrollan la enfermedad alérgica, en comparación con el 20-30% de los que tienen herencia alérgica única (padres o hermanos) y el 40-50% de los que tienen herencia alérgica doble [14]. Además, la definición del término «atopia» es inconsistente.

Se han introducido muchas intervenciones para las madres y para los niños. Esto complica la comprensión de los efectos específicos de estudio, ya que no está claro si los efectos inmunológicos se produjeron antes o después del parto o si deben atribuirse a uno o a múltiples factores.

Generalmente, la determinación de la ingesta dietética se realiza mediante Food Frequency Questionnaires (FFQ). Se sabe que los FFQ están sujetos a formas importantes de sesgo. No siempre evalúan todas las variables dietéticas pertinentes, como la edad de introducción, la recurrencia de la exposición, la cantidad (individual y acumulativa) de la exposición, la variabilidad de los alérgenos que se consumen y el procesamiento de los alérgenos. Además, suele ser difícil disimular las preguntas que se refieren a alimentos específicos/de interés. Los diarios de alimentos prospectivos son engorrosos, ya que demandan información detallada y el esfuerzo de los padres.

Es difícil medir la exposición a los alérgenos alimentarios cuando se produce a través de vías diferentes de la vía oral, como a través de la barrera cutánea no intacta. Por ejemplo, es probable que una madre en lactancia que ingiere mantequilla de cacahuete también trasfiera este alérgeno al lactante a través de los besos y el contacto con la piel [15,16]. Además, a menudo es la

madre en lactancia la que determina los patrones de consumo dentro del hogar, lo que aumenta más (o disminuye) la oportunidad de la exposición ambiental a los alérgenos de los alimentos que le gustan a la madre (o no le gustan). Se origina un problema diferente si la intervención es de evitación, ya que es probable que la eliminación de uno o más alimentos de la dieta afecte a la nutrición. Estos cambios pueden anticiparse y, por lo tanto, medirse, o ser desconocidos y omitirse.

Inicio de la sensibilización y de la alergia alimentaria

No está claro cuándo deben aplicarse las estrategias de prevención. Por lo tanto, es importante determinar si la sensibilización se produce en el útero. Se cree que los requisitos previos para el desarrollo de la AAl (especialmente en los individuos genéticamente susceptibles) comprenden la exposición a los alérgenos, la captación, el reconocimiento y el procesamiento. La presentación clínica temprana de la AAl mediada por IgE indica que la sensibilización alimentaria intrauterina es posible. Generalmente, se hace evidente en el primer año de vida. Por ejemplo, en Australia, en una amplia muestra basada en la población, de niños de 12 meses de edad, se encontraron tasas altas de sensibilización alimentaria utilizando criterios de provocación alimentaria predeterminados para medir los resultados; por ejemplo, sensibilización a los cacahuetes, 8,9% (IC al 95% 7,9-10); clara de huevo cruda, 16,5% (IC al 95% 15,1-17,9); sésamo, 2,5% (IC al 95% 2-3,1); leche de vaca, 5,6% (IC al 95% 3,2-8), y marisco, 0,9% (IC al 95% 0,6-1,5). La prevalencia de la AC demostrada mediante provocaciones fue del 3% (IC al 95% 2,4-3,8); la alergia al huevo crudo, del 8,9% (IC al 95% 7,8-10), y la alergia al sésamo, del 0,8% (IC al 95% 0,5-1,1) [17]. Del mismo modo, en los lactantes también pueden presentarse reacciones alimentarias inmunológicas no mediadas por IgE, como la colitis producida por la proteína de la leche de vaca [18].

Hay algunos datos de que los alérgenos de los alimentos y los aeroalérgenos pueden transmitirse a través de la placenta [19]. Sin embargo, en dos estudios de cohortes de nacimientos con muestras grandes no se pudo demostrar la presencia de IgE específica de los alimentos medible en la sangre del cordón, incluso en los niños que después desarrollaron AAl o sensibilización [8,20].

Resumen. Aunque en teoría es posible, no hay evidencias que apoyen la hipótesis de que la sensibilización y la alergia alimentaria comiencen en el útero.

Dieta materna (durante el embarazo y/o la lactancia) y prevención de la alergia alimentaria

En esta sección se analiza el efecto de la dieta materna durante el embarazo y/o la lactancia sobre el desarrollo de la AAl.

Hay tres estudios que evalúan los efectos (con respecto a la prevención de las alergias) de la evitación de uno o más alérgenos alimentarios frecuentes en la dieta materna durante el embarazo [21-23]. En una revisión de Cochrane, Kramer et al. [24] evaluaron la evidencia para la prevención de las alergias a través de la prescripción de una dieta sin antígenos durante la lactancia. Comprendían cuatro estudios en los que habían participado 334 mujeres. Sus hallazgos indicaron un efecto protector de la evitación materna de antígenos sobre la incidencia del eccema atópico en los primeros 12-18 meses de vida del niño. No hubo ningún efecto sobre el asma o la rinitis. Sin embargo, también detectaron problemas metodológicos en tres de los ensayos y argumentaron que había que tener cuidado a la hora de aplicar estos resultados. Más importante aún, en un estudio se observó que una dieta restringida (huevo y CMP) durante el embarazo se asociaba a un deterioro nutricional tanto de la madre como del feto.

En un estudio transversal reciente [25] se evaluó la vía de exposición a los cacahuetes relevante en el desarrollo de la alergia. Se registró el consumo materno de cacahuetes durante el embarazo, la lactancia y el primer año de vida utilizando un cuestionario; además, se cuantificó el consumo de cacahuetes de todos los miembros del hogar. El consumo de cacahuetes semanal promedio en los hogares de los pacientes con AC fue significativamente superior (18,8 g, $n = 5.133$) que el de los sujetos de control sin alergias (6,9 g, $n = 5.150$) y el de los sujetos de control de alto riesgo (1,9 g, $n = 5.160$, $p < 0,0001$). Se observó una relación dosis-respuesta entre la exposición ambiental a los cacahuetes (no oral) y el desarrollo de la AC. Aunque el consumo materno de cacahuetes durante el embarazo era mayor en las madres de los niños alérgicos a los cacahuetes, esta relación ya no era significativa después del ajuste según la exposición en los hogares. Estos hallazgos indican que los altos niveles de exposición ambiental a los cacahuetes durante la edad de la lactancia pueden fomentar la sensibilización, mientras que los niveles bajos parecen proteger a los niños atópicos. La exposición oral temprana a los cacahuetes en los niños con exposición ambiental a los cacahuetes alta podría haber tenido un efecto protector contra el desarrollo de la AC. Esto apoya la hipótesis de que la sensibilización a los cacahuetes se produce como resultado de la exposición ambiental, y contrasta con un estudio realizado por Sicherer et al. [26] basado en el estudio de los National Institutes of Health Consortium Food Allergy Research en el que

participaron 503 lactantes atópicos de alto riesgo. En este estudio, el consumo frecuente de cacahuetes durante el embarazo se asoció a concentraciones de IgE específica de los cacahuetes de más de 5 kU/l (*odds ratio* [OR], 2,9; IC al 95% 1,7-4,9). Aunque según este estudio la cantidad de cacahuetes presentes en el hogar en el momento de la evaluación no influyó en la sensibilización a los cacahuetes, su presencia se registró como una variable dicotómica, y el consumo detallado en los hogares y la exposición ambiental no fueron cuantificables.

Hasta hace poco, la American Academy of Pediatrics recomendaba que los lactantes con un mayor riesgo de atopia debido a sus antecedentes familiares evitaran los cacahuetes durante los 3 primeros años de vida, y los alérgenos alimentarios más frecuentes hasta cumplir 1 año (leche), 2 años (huevo) o 3 años (frutos secos, pescado) [27]. De acuerdo con estas recomendaciones, las madres deben evitar los cacahuetes durante el embarazo y la lactancia, y otros alérgenos durante la lactancia. En el Reino Unido se hacían recomendaciones similares con respecto a la evitación de los cacahuetes [28]. Sin embargo, la American Academy of Pediatrics ha retirado estas recomendaciones [29]. La postura más reciente es que «la evidencia actual no apoya una función importante de las restricciones de la dieta materna durante el embarazo o la lactancia... También hay pocas evidencias de que retrasar el momento de la introducción de alimentos complementarios más allá de los 4-6 meses de edad evite la aparición de la enfermedad atópica». Del mismo modo, en el Reino Unido se anularon las recomendaciones sobre la exclusión dietética en 2008 [30].

No se han realizado estudios para evaluar la modificación de la dieta materna solo durante la lactancia, pero sí durante el embarazo, o el embarazo y la lactancia, pero no han demostrado que excluir la leche de vaca, el huevo y el pescado de la dieta de la madre durante el embarazo y/o la lactancia tenga una función protectora frente a la AAl en los lactantes. Además, en el estudio ALSPAC no se observó que el que la madre consumiera cacahuetes durante el embarazo o la lactancia afectara al desarrollo de las reacciones inmunológicas o clínicas a los cacahuetes durante el seguimiento hasta los 4-6 años de edad [8].

La leche materna contiene bajas concentraciones de proteínas de la dieta, que están presentes en el suero materno. De hecho, la β-lactoglobulina se encuentra en la leche materna del 95% de las madres que consumen leche de vaca durante la lactancia. Existe un debate permanente sobre si los lactantes en situación de riesgo se encuentran protegidos por las muchas propiedades inmunológicas beneficiosas de la leche materna o si esta exposición a bajas dosis de alérgenos supone un riesgo para ellos. Hay estudios en los que se modifica la dieta materna durante el embarazo y la lactancia. Ni en el estudio de Hattevig et al. [10] ni en el estudio de Herman et al. [31] se ha demostrado una función protectora frente a la AAl del lactante de las dietas maternas en las que se evitan la leche de vaca, el huevo y el pescado durante el embarazo, o el embarazo y la lactancia. Sin embargo, el estudio de Herman et al. tuvo en

cuenta los efectos sobre el eccema.

Resumen. No se ha demostrado de forma consistente que la modificación de la dieta materna durante el embarazo y/o la lactancia tenga efectos protectores sobre el desarrollo de la alergia, pero se han observado efectos preventivos sobre el eccema. Estas estrategias conllevan el riesgo de deterioro nutricional para la madre y el niño.

Alimentación complementaria del lactante y prevención de la alergia alimentaria

En esta sección se analiza el efecto de la alimentación complementaria sobre el desarrollo de la AAl.

La OMS recomienda ahora sustituir el término «destete» por «alimentación complementaria», que incorpora cualquier alimento o líquido que contenga nutrientes que no sean leche materna. En la mayoría de los estudios en este campo, se considera destete solo a la introducción de alimentos sólidos. Sin embargo, las propiedades biofísicas de los alérgenos son complejas y no hay razón para creer que el potencial alérgeno de los alimentos líquidos sea diferente del de los alimentos sólidos o semisólidos. Por ejemplo, las alergias a la leche de vaca y a los huevos de gallina son frecuentes en la infancia, a pesar de que se consumen de forma líquida y sólida, respectivamente. Un lactante que se alimenta con leche materna y que también toma una fórmula de leche de vaca como suplemento no está más o menos destetado que un lactante que se alimenta con leche materna y que toma cereales de arroz mezclados con leche materna extraída. Por lo tanto, restringir el uso del término «destete» a los sólidos es arbitrario y pueden aprenderse valiosas lecciones cuando se tienen en cuenta los estudios en los que se evalúan todos los «alimentos complementarios», independientemente del «medio» del alimento.

La leche materna es una fuente rica y beneficiosa de sustancias inmunorreguladoras y posee numerosas cualidades que tienen la capacidad de influir directamente en la expresión de la enfermedad alérgica. Por ejemplo, la leche materna regula la absorción de los antígenos alimentarios y el procesamiento que pueden retrasar o prevenir el desarrollo de la AAl. También se ha demostrado que la leche materna disminuye las infecciones de las vías respiratorias bajas (IVRB) en el primer año de vida, que se sabe que son factores de riesgo para el desarrollo del asma. Las tasas de inicio de la lactancia materna en todo el mundo son solo del 60-80% de los recién nacidos, y las tasas de lactancia materna exclusiva se mantienen por debajo de los objetivos de la OMS.

Existen numerosas organizaciones sanitarias especializadas en la alergia que ofrecen asesoramiento sobre la alimentación de los lactantes en situación de riesgo [32-37]. Aunque existe consenso sobre que la leche materna sigue siendo indiscutiblemente la leche de elección para todos los lactantes, las opiniones con respecto a la duración de la lactancia materna exclusiva y la evitación de los alérgenos alimentarios frecuentes difieren entre las organizaciones.

Los estudios que apoyan un efecto protector de la lactancia materna sobre las fórmulas de leche de vaca se remontan a los años treinta, cuando Grulee y Sanford demostraron un efecto protector de la lactancia materna sobre el

desarrollo del eccema en los primeros 12-48 meses de vida en un estudio observacional grande ($n \approx 20.000$) [38]. No todos los estudios de observación que se realizaron después apoyaron estos primeros hallazgos. En una revisión de 2007 realizada por la Pediatric Section of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Muraro et al. [39] observaron un efecto protector general (para los niños en riesgo) de la lactancia materna exclusiva durante los primeros 3 meses de vida sobre el eccema atópico y el asma, pero no sobre la rinitis alérgica infantil.

Recientemente, Brew et al. [40] combinaron los datos de dos cohortes, el Childhood Asthma Prevention Study (CAPS) de Australia y la cohorte Barn Allergi Miljo Stockholm de Suecia, que habían obtenido diferentes resultados sobre la asociación entre la lactancia materna y el asma. Para este análisis, se equipararon las definiciones de lactancia materna, asma y alergia. Se incluyeron los sujetos que tenían al menos un padre con sibilancias o asma y una edad gestacional de más de 36 semanas (combinado, $n = 882$). La lactancia materna no tuvo efecto sobre la prevalencia de la sensibilización a los alérgenos inhalados en esta cohorte con antecedentes familiares de asma, pero fue un factor de riesgo para la sensibilización a la leche de vaca, los cacahuetes y los huevos en la cohorte del CAPS a los 4 o 5 años y en la cohorte combinada a los 8 años. No hubo pruebas que apoyaran la existencia de la causalidad inversa en ninguna cohorte.

Aunque la lactancia materna exclusiva durante 3 meses puede proteger contra el desarrollo de la alergia dentro del contexto de los numerosos estudios realizados en este campo, el consenso es que no se ha demostrado que prolongar la lactancia materna exclusiva más allá de los 3 meses de edad proteja consistentemente contra el desarrollo de la AAI o la atopia. Kramer et al. [41] realizaron una revisión sistemática, encargada por la OMS, de las evidencias disponibles sobre los efectos de la lactancia materna exclusiva durante 6 meses frente a la lactancia materna exclusiva durante 3-4 meses, seguida por lactancia materna mixta (alimentos sólidos o líquidos complementarios mientras se continuaba con la lactancia materna) hasta los 6 meses, sobre el eccema, el asma y otros resultados atópicos. Esta extensa revisión abarca 20 estudios observacionales, independientes. No pudieron establecer evidencias de una disminución significativa del riesgo de eccema atópico, asma u otros resultados atópicos entre los lactantes que se alimentaron exclusivamente con leche materna durante 6 meses y los que se alimentaron solo con leche materna durante 3-4 meses y después con una alimentación mixta.

Por lo tanto, es sorprendente que las recomendaciones de la OMS utilicen la justificación de la disminución de la atopia para apoyar la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida del lactante. Aunque la lactancia materna exclusiva prolongada tiene otros beneficios para la salud, la prevención de la alergia no proporciona una justificación.

Solo existen dos estudios aleatorizados sobre los efectos de la introducción de fórmulas con CMP frente a la lactancia materna exclusiva en el desarrollo

de la AAl y la atopia. En un estudio intervencional, grande (n = 777), aleatorizado, de lactantes prematuros, Lucas et al. [42] compararon los efectos de la leche materna, las fórmulas para lactantes prematuros estándar y las fórmulas para prematuros enriquecidas con nutrientes. Curiosamente, a los 18 meses después de término no hubo diferencias generales en la incidencia de las reacciones alérgicas alimentarias entre los grupos de la dieta, aunque se observó un efecto de subgrupo en el grupo de lactantes con antecedentes familiares de atopia. Del mismo modo, en un estudio de intervención grande (n = 1.693), aleatorizado, de lactantes nacidos a término, De Jong et al. [43] observaron que la exposición temprana (los 3 primeros días de vida) a altas dosis de CMP (como ocurre con frecuencia en las guarderías para recién nacidos) no se asoció a un aumento de las enfermedades alérgicas o los síntomas. Además, no se observó un aumento de la sensibilización o la alergia a la CMP entre los grupos hasta los 5 años de edad.

De hecho, existen algunos estudios observacionales que demuestran un mayor riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas en los lactantes alimentados con leche materna. En un estudio observacional grande (n = 1.037 niños), Sears et al. [44] hicieron un seguimiento de los niños hasta los 21 años de edad. Observaron que la lactancia materna (durante al menos 4 semanas) no protegía contra la atopia infantil y el asma. De hecho, había significativamente más niños atópicos a los aeroalérgenos frecuentes a la edad de 13 años entre los que se habían alimentado con leche materna que entre los que no. La lactancia materna también aumentó la probabilidad de asma a los 9 y 21 años de edad. Los resultados fueron similares cuando se consideró la lactancia materna durante períodos más largos (8-12 semanas). La lactancia materna exclusiva no ofrece ninguna protección contra la atopia, e incluso hubo alguna indicación de que aumentó el riesgo de atopia. Del mismo modo, en el gran estudio Multicenter Allergy Study (MAS) observacional de cohortes de niños seguidos desde el nacimiento (n = 1.314 niños nacidos en 1990), Bergman et al. [45] observaron que cada mes de lactancia materna aumentaba alrededor de un 3% el riesgo de desarrollar eccema atópico en los primeros 7 años. Sin embargo, se observó que la lactancia materna duraba más tiempo si al menos uno de los padres tenía eccema, la madre era mayor, no fumaba durante el embarazo o la familia tenía un alto estatus social. En este estudio no se puede descartar la causalidad inversa.

Curiosamente, desde 1975 ha habido una tendencia significativa a la introducción tardía de los alimentos sólidos en los países desarrollados. Por ejemplo, en el Reino Unido, la proporción de lactantes que recibieron alimentos sólidos a las 8 semanas de edad disminuyó del 49% en 1975, al 24% en 1980 y 1985, y al 19% en 1990 [46]. Es interesante que esta disminución de un tercio coincidiera con un aumento de la alergia en los niños de tres veces [47]. Las razones de las diferencias en cuanto al destete son complejas, y el destete precoz se ha asociado a factores culturales, socioeconómicos, así como específicos, como la edad materna, la alimentación con fórmulas y el

consumo de tabaco de la madre. Todos estos factores deben controlarse cuando se analiza el estudio.

Tarini et al. [48] realizaron una revisión de la evidencia de la relación entre la introducción temprana (definida como menos de 4 meses de edad) de alimentos sólidos en los lactantes y el desarrollo de la enfermedad alérgica. Trece estudios cumplieron los criterios para la revisión, de los cuales solo uno era un estudio controlado. Los estudios no se limitaron a las poblaciones en situación de riesgo. Llegaron a la conclusión de que no había pruebas suficientes que indicaran que la introducción temprana de sólidos en los lactantes, por sí sola, se asociara a un mayor riesgo de asma, AAl o rinitis alérgica. Observaron una asociación consistente entre la persistencia del eccema y la introducción de alimentos sólidos antes de los 4 meses de edad, que se apoya en estudios de seguimiento a largo plazo, y que esta asociación depende de la dosis.

Fergusson et al. [49] realizaron el único estudio en el que se observó un aumento del riesgo de eccema persistente por la introducción temprana de sólidos. Descubrieron que el riesgo de eccema crónico o recurrente era 2,9 veces mayor en los niños alimentados con cuatro o más alimentos sólidos antes de los 4 meses de edad que en los que no habían tomado alimentos sólidos antes de los 4 meses de edad. Esta diferencia todavía era evidente a los 10 años de edad. Cuando se evaluó el efecto de la exposición a determinados alimentos, como la leche de vaca, el huevo, los cereales, las verduras, los productos cárnicos o las frutas, no encontraron un mayor riesgo de desarrollar dermatitis atópica (DA). Zutavern et al. [50] realizaron un estudio multicéntrico grande en el que controlaron los efectos de la causalidad inversa al evaluar el efecto de la dieta al principio de la vida sobre los resultados de la alergia. No encontraron ninguna evidencia de un efecto protector de la introducción tardía de los alimentos sólidos sobre el desarrollo de sibilancias en la edad preescolar, sibilancias transitorias, atopia o eccema. No hubo evidencias de un efecto protector de la introducción tardía de los alimentos sólidos después de los 4 meses de edad sobre el desarrollo de la sensibilización alimentaria. Por el contrario, hubo un aumento del riesgo de eccema estadísticamente significativo en relación con la introducción tardía del huevo y la leche. La introducción tardía del huevo también se asoció a un aumento no significativo del riesgo de sibilancias en edad preescolar.

Aunque la lactancia materna exclusiva no tiene efectos demostrados sobre la prevención de la alergia, se han realizado numerosos estudios para analizar los efectos protectores de los diferentes tipos de fórmulas, especialmente con CMP hidrolizadas, como sustitutivos de la leche materna cuando la madre no puede o no quiere alimentar a su hijo con lactancia materna. Hay varios estudios y un metaanálisis sobre las evidencias de la función de las fórmulas para lactantes en la prevención de las enfermedades alérgicas en los lactantes de alto riesgo que no pueden ser amamantados. En la revisión de Cochrane que realizaron Osborn et al. [51] no se encontró ninguna evidencia que apoye la alimentación con una fórmula hidrolizada

para prevenir la alergia en comparación con la lactancia materna exclusiva. En el caso de los lactantes de alto riesgo que no pueden alimentarse solo con leche materna, encontraron evidencias limitadas de que la alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada en comparación con las fórmulas a base de leche de vaca reducía la alergia en los lactantes y durante la infancia, y la ALV en los lactantes. El consenso general entre las revisiones es que el uso de una fórmula con leche hidrolizada en los lactantes de riesgo ofrece por lo menos alguna protección contra la enfermedad alérgica y, en particular, el eccema. Estos resultados se reflejan en las recomendaciones de los organismos de especialistas en alergias [32-36,52].

El German Infant Nutritional Interventional (GINI) [53,54] y el Melbourne Allergy Cohort Study [55] son dos de los estudios más amplios sobre este tema. El GINI es un estudio multicéntrico, aleatorizado, grande (n = 2.252), en el que Von Berg et al. asignaron a lactantes de alto riesgo para alimentarse con una de estas cuatro leches: fórmula a base de leche de vaca (FLV), fórmula de suero de leche parcialmente hidrolizada (pHWF), fórmula de suero completamente hidrolizada (eHWF) o fórmula de caseína muy hidrolizada (eHCF). Se logró una reducción significativa de la incidencia de la DA a los 1 y 3 años con la eHCF y la pHWF. Es difícil explicar el hecho de que el eccema se redujera más en los niños de alto riesgo, al año de edad, con las fórmulas pHWF y eHCF en lugar de con una eHWF. En este estudio, la fórmula hidrolizada no protegió contra las sibilancias. Los beneficios clínicos demostrados por el estudio GINI son convincentes. Sin embargo, no queda claro si la modificación dietética previno realmente la enfermedad alérgica. En el estudio GINI [53,54] no se pudo definir con claridad el criterio de valoración de la AAl mediante PAODCCP, porque muchos padres se negaron. Por lo tanto, la disminución del eccema podría deberse a la prevención primaria del eccema por la modificación de la dieta o podría reflejar el efecto beneficioso de la eliminación de la CMP de la dieta de los lactantes con eccema y alergia a la leche concomitantes. Más recientemente, Lowe et al. [55] informaron de un estudio aleatorizado, simple ciego, de los efectos de la soja o las fórmulas con suero parcialmente hidrolizadas (pHWF) en comparación con las FLV sobre el riesgo de alergia en 620 lactantes con antecedentes familiares de alergia, en el que no se encontraron diferencias entre los grupos a los 2 años de edad en cuanto a la incidencia acumulativa de cualquier manifestación alérgica (FLV, 48,7%; soja, 54,5%; pHWF, 53,4%), el eccema o la AAl. No se encontraron evidencias que apoyen la recomendación del uso de pHWF en el momento del destete para la prevención de la enfermedad alérgica en lactantes de alto riesgo. Ambos estudios no pudieron demostrar un efecto beneficioso de las pHWF sobre las manifestaciones alérgicas, el eccema, el asma o la rinitis alérgica en un análisis por intención de tratar. La única área en la que los resultados de estos estudios divergen es en el análisis por protocolo en el primer año de vida. El análisis por protocolo no está protegido (del sesgo) por el proceso de aleatorización. Además, un análisis por protocolo de los datos de Lowe no confirma las conclusiones del

análisis del GINI. Cuando los datos de todos los estudios se integren en una revisión como la de Cochrane, se aclararán estos resultados.

Las fórmulas de soja se han utilizado mucho como una alternativa a las FLV. En una reciente revisión de Cochrane, Osborn et al. [56] encontraron tres estudios que cumplían los criterios de inclusión. Llegaron a la conclusión de que, según las evidencias actuales, el uso de fórmulas de soja podría no estar recomendado para la prevención de la alergia o la intolerancia alimentaria en lactantes en situación de riesgo. Ningún estudio demostró un aumento de la alergia a la soja. Tampoco hay evidencias que apoyen el uso de leche de «otros» mamíferos para la prevención de la AAl.

Resumen. Existe alguna evidencia de un efecto protector de la lactancia materna exclusiva durante los primeros 3 meses de vida frente al desarrollo de alergias en los lactantes de alto riesgo. No se ha observado un efecto convincente más allá de los 3 meses de vida, tanto en los lactantes de alto riesgo como en los lactantes normales. Algunos estudios indican que prolongar la lactancia materna exclusiva puede aumentar el riesgo de alergias, aunque la causalidad inversa puede ser una explicación. El uso de LV hidrolizada en los lactantes mejora el eccema (pero no la AAl) a las edades de 1 y 3 años (en el estudio GINI), pero no en el Melbourne Allergy Cohort Study. No hay evidencias de que las fórmulas hidrolizadas prevengan el desarrollo de otras alergias No hay pruebas que apoyen el uso de fórmulas de soja o de fórmulas con leche de «otros» mamíferos para prevenir la alergia.

Medidas dietéticas maternas y de los lactantes combinadas y prevención de la alergia alimentaria

Parece lógico deducir que, de todas las intervenciones dietéticas dirigidas a la prevención de la AAl, el enfoque combinado ofrezca la mayor esperanza, ya que cubre muchas vías de exposición a los alérgenos en puntos de tiempo inmunológicamente vulnerables.

En una revisión de Cochrane, Kramer et al. [24] evaluaron la evidencia para la prevención de la enfermedad alérgica a través de la evitación de antígenos en la dieta materna durante el embarazo o la lactancia, o ambos. Su análisis reveló que era poco probable que la prescripción de una dieta sin antígenos a una mujer de alto riesgo durante el embarazo redujera sustancialmente el riesgo de enfermedad atópica de su hijo.

Se realizaron dos estudios aleatorizados que adoptaron un enfoque de intervención múltiple. Zeiger et al. [57] realizaron un estudio en el que participaron 165 parejas de madres y lactantes que se asignaron al azar a un grupo profiláctico (evitación de la madre de la leche de vaca, el huevo y los cacahuetes durante el último trimestre del embarazo y la lactancia; y dieta de los lactantes sin leche de vaca hasta la edad de 1 año y utilizando una fórmula hidrolizada como suplemento, sin huevo hasta la edad de 2 años y sin cacahuetes ni pescado hasta la edad de 3 años) o a un grupo de control (siguiendo la práctica estándar de alimentación). Los resultados demostraron una disminución significativa de la sensibilización a la leche de vaca y del eccema antes de la edad de 2 años, pero ninguna reducción significativa de la AAl, la DA, la rinitis alérgica, el asma, cualquier enfermedad atópica, la función pulmonar, la sensibilización alimentaria o a los aeroalérgenos, o la concentración sérica de IgE a los 7 años de edad. No se observaron diferencias de las PIE o las pruebas específicas de la IgE para los otros alérgenos alimentarios comprobados, como los cacahuetes, que fueron los alérgenos con pruebas cutáneas positivas más frecuentes a los 7 años de edad. Esto indica que el efecto beneficioso de las intervenciones dietéticas fue principalmente la disminución de la ALV.

Arshad et al. [58] realizaron un estudio en el que participaron 120 lactantes asignados al azar a un grupo profiláctico (lactancia materna y dieta materna baja en alérgenos o una fórmula completamente hidrolizada y disminución de los ácaros del polvo domésticos) o a un grupo de control (que siguió las recomendaciones estándar del UK Department of Health [DoH]). Los resultados demostraron una disminución de las enfermedades alérgicas (asma, atopia, rinitis y eccema) al menos durante los primeros 8 años de vida en el grupo profiláctico. El análisis repetido de las medidas, ajustado para todas las variables de confusión pertinentes, confirmó un efecto preventivo

sobre el asma, la DA, la rinitis y la atopia. Los efectos protectores se observaron principalmente en el subgrupo de niños con enfermedad persistente (síntomas en todas las visitas) y en aquellos con evidencia de sensibilización alérgica. La potencia del estudio no permitió evaluar la AAl a los 8 años de edad, pero se observaron efectos transitorios anteriores.

Resumen. Existen estudios aleatorizados con un enfoque de intervención múltiple (modificación de la dieta de la madre, durante el embarazo y/o la lactancia, y de la dieta del lactante) que han demostrado una disminución de la enfermedad alérgica. Aunque los hallazgos de un estudio fueron transitorios y ya no se observaron a los 7 años de edad, en un segundo estudio los efectos sobre la disminución de la alergia seguían observándose a los 8 años de edad. Los efectos con respecto a una disminución de la AAl parecen aplicarse predominantemente a la ALV. Hay que tener cuidado antes de recomendar este tipo de intervenciones debido a la posibilidad de deterioro nutricional de la madre y el niño.

Vías de sensibilización, sensibilización cruzada e inducción de la tolerancia oral

Hasta hace poco, las estrategias preventivas se centraban en la exposición alimentaria oral. Sin embargo, esta no es la única vía, ya que la exposición a los alérgenos alimentarios puede ocurrir a través de la exposición a alérgenos en aerosol (p. ej., vapores de la cocción del pescado y la leche) o a través de la piel. En el estudio ALSPAC [8] se hizo el seguimiento de una gran cohorte de niños (n = 13.971) desde el nacimiento; los resultados de este estudio mostraron una asociación positiva entre la AC y el eccema, y una asociación aún mayor con el eritema cutáneo encostrado o supurativo. También se descubrió que los niños con AC utilizaban más productos para la piel con aceite de cacahuete (esto se limitaba a la exposición cutánea más que a la exposición oral). Las observaciones apoyan los hallazgos con respecto a la salud laboral en los adultos de que la sensibilización puede producirse a través del contacto con la piel, especialmente a través de la piel no intacta. Hay una base molecular para el aumento de la permeabilidad de la piel que se observa en los pacientes con eccema: las mutaciones con pérdida de la función o pérdida del sentido del gen que codifica la filagrina (FLG). Esta proteína se ha reconocido como el colaborador genético más fuerte para el eccema y es importante para la diferenciación epidérmica, la descamación y la función de barrera [59-62]. La deficiencia de FLG también se asocia a un aumento de la pérdida de agua transepidérmica y, lo que es importante, este deterioro funcional medible de la barrera cutánea precede al desarrollo del eccema [63]. En los estudios positivos, el 14-56% de los casos de eccema son portadores de una o más mutaciones nulas de FLG, y la presencia de un alelo nulo FLG representa un aumento del riesgo de DA de 1,2 a 13 veces [64]. Además, la inflamación TH2 de la piel de los pacientes con eccema reduce la expresión de los genes FLG [65]. Se ha indicado que puede producirse la exposición a dosis bajas de proteínas alimentarias ambientales a través de las mesas, las manos y el polvo [66]. Estas proteínas alimentarias pueden penetrar a través de la barrera cutánea alterada y son absorbidas por las células de Langerhans, lo que da lugar a respuestas TH2 y a la producción de IgE por los linfocitos B [67].

Existe un conjunto importante de evidencias en modelos animales de que una dosis oral única de antígeno es suficiente para inducir tolerancia oral [68-70]. Este fenómeno ha sido demostrado para diferentes antígenos y en diferentes modelos experimentales. Los datos son consistentes, y demuestran de forma uniforme que la administración oral de una sola dosis de proteína provoca eficazmente la tolerancia inmunológica y evita la expresión de la enfermedad clínica relacionada.

Poole et al. [71], en un gran estudio de cohorte prospectivo realizado en Colorado (n = 1.612), encontraron una asociación entre la edad de la primera

exposición a los cereales y el desarrollo de la alergia al trigo. Sus datos indicaban que retrasar la introducción de los cereales hasta después de los 6 meses no protegía contra el desarrollo de la alergia al trigo, y que podía aumentar el riesgo de alergia al trigo en los niños. Este estudio excluyó a los niños con celiaquía (anticuerpos transglutaminasa tisulares positivos) y controlaba los antecedentes familiares de alergia, la AAl previa, la duración de la lactancia materna y si el niño se estaba alimentando con leche materna cuando se expuso por primera vez a los cereales.

Koplin et al. [72] evaluaron el impacto del momento en que se introduce el huevo usando datos del estudio Health Nuts. Descubrieron que la introducción tardía del huevo en la dieta se asociaba a tasas mayores de alergia al huevo, con una razón de probabilidad ajustada para la introducción del huevo después de los 12 meses de 3,4 (IC al 95% 1,8-6,5) en comparación con la introducción a los 4-6 meses de edad. Curiosamente, la introducción de huevo cocido, revuelto, al horno o frito era más protectora que la introducción del huevo en productos horneados, y el riesgo de alergia al huevo en los lactantes en los que se había introducido el huevo cocinado en su dieta a los 4-6 meses de edad era cinco veces más bajo que en los lactantes en los que se había introducido en el momento que se recomienda normalmente, a los 10-12 meses de edad, después de los ajustes según los factores de confusión. En contraste, no hubo un efecto protector en los lactantes en los que se introdujo el huevo en productos horneados en su dieta entre los 4 y 6 meses de edad, posiblemente debido a que una exposición a una dosis más baja no confiere un efecto beneficioso contra la alergia al huevo.

Katz et al. [73], en un estudio prospectivo a gran escala, basado en la población, trataron de determinar la prevalencia y los factores de riesgo para el desarrollo de la ALV. En un estudio prospectivo, se obtuvieron los antecedentes de la alimentación de 13.019 lactantes mediante entrevistas telefónicas (95,8%) o cuestionarios (4,2%). A los lactantes con reacciones adversas probables a la leche se les realizaron exploraciones, pruebas intraepidérmicas y provocaciones alimentarias orales. La incidencia acumulada para la ALV mediada por IgE fue del 0,5% (66 de 13.019 pacientes). La edad promedio a la que se había introducido la CMP fue significativamente diferente ($p < 0,001$) entre los lactantes sanos (61,6 ± 92,5 días) y los que tenían ALV mediada por IgE (116,1 ± 64,9 días). Solo el 0,05% de los lactantes que empezaron a tomar una fórmula con CMP de forma habitual en los primeros 14 días frente al 1,75% de los que empezaron a tomar fórmulas en edades comprendidas entre los 105 y 194 días tenían ALV mediada por IgE ($p < 0,001$). La razón de probabilidad fue de 19,3 (IC al 95% 6-62,1) para el desarrollo de la ALV mediada por IgE entre los niños con exposición a la CMP a la edad de 15 días o más ($p < 0,001$). Esto plantea la cuestión de si la exposición muy temprana a la CMP como un suplemento de la lactancia materna podría promover la tolerancia.

No hay estudios de intervención en los que se haya analizado la función

potencial de la inducción de la tolerancia alimentaria oral en la infancia. Hay un estudio en seres humanos adultos que demostró que la alimentación con hemocianina de la lapa californiana (KLH) producía tolerancia inmunológica al antígeno de la KLH [74]. Los datos ecológicos indican que los países de África, Asia y Oriente Medio [75] donde los cacahuetes se consumen durante todo el embarazo y la primera infancia tienen unas tasas bajas de AC si se comparan con las sociedades occidentales, industrializadas, como el Reino Unido y EE. UU., donde la AC es alta a pesar de que se evite el consumo de cacahuetes durante el embarazo y la lactancia. Sin embargo, la predisposición diferencial a la atopia causada por factores genéticos y ambientales podría explicar estas diferencias.

Se ha indicado que la introducción temprana de alimentos, como los cacahuetes, puede conducir a la tolerancia y proteger contra el desarrollo de la AAl. Estas teorías se están comprobando actualmente en dos estudios controlados aleatorizados (ECA). En el estudio Learning Early About Peanut Allergy [76] participan 640 niños de alto riesgo que se inscribieron a la edad de 4-10 meses. Cada niño se asignó al azar a uno de estos dos enfoques: evitación o consumo. Los niños del grupo de evitación no consumen ningún alimento que contenga cacahuetes; en el grupo de consumo, se les pide a los padres que den a sus hijos cacahuetes en la merienda tres veces a la semana (lo que equivale a aproximadamente 6 g de proteína de cacahuete a la semana). La proporción de AC a los 5 años de edad en cada grupo se utilizará para determinar qué enfoque, la evitación o el consumo, funciona mejor para la prevención de la AC. El estudio se terminó en 2013.

El estudio Enquiring About Tolerance [77] es un ECA que investiga el efecto de la introducción temprana de alimentos complementarios junto con la lactancia materna. Los lactantes que forman parte del estudio (n = 11.302) se han reclutado de la población general y se han asignado al azar a uno de estos dos grupos: en un grupo (n = 5.651) se introducen seis alimentos alérgenos a los 3 meses de edad mientras se continúa con la lactancia materna, y se hace un cribado para detectar la AAl preexistente (grupo de introducción temprana); y el otro grupo (n = 5.651) sigue las recomendaciones actuales del gobierno del Reino Unido sobre el destete (es decir, el objetivo de la lactancia materna exclusiva durante 6 meses [grupo de destete estándar]). Los niños se vigilarán hasta los 3 años de edad para determinar si la dieta temprana tiene un efecto sobre la disminución de la prevalencia de la AAl determinada mediante PAODCCP. Los estudios de intervención representan claramente una ventaja sobre los estudios observacionales para la determinación de la función de la alimentación temprana y la exposición a micronutrientes en el desarrollo de las alergias.

Hay estudios observacionales sobre otros alimentos que inclinan la balanza hacia la hipótesis de la inducción de la tolerancia a través de la exposición oral temprana. En una gran cohorte observacional de niños, Poole et al. [71] demostraron que el retraso de la exposición inicial a los cereales hasta después de los 6 meses puede aumentar el riesgo de desarrollar alergia al

trigo mediada por IgE. En un estudio observacional basado en la población realizado por Saarinen et al. [78], se determinó la alergia al pescado y los cítricos a los 3 años de edad mediante provocaciones alimentarias orales. No encontraron diferencias en la incidencia acumulada de la alergia al pescado y los cítricos a los 3 años de edad entre los niños en los que se introdujo el pescado pronto o tarde (después de 1 año de edad).

Resumen. Los estudios recientes observacionales y en animales plantean la cuestión de si la sensibilización a los antígenos alimentarios puede producirse por vía cutánea. Hay un conjunto de bibliografía de modelos animales que demuestra el efecto de la inducción de la tolerancia después del consumo temprano de altas dosis de alérgenos alimentarios. Se están esperando los estudios en seres humanos.

Leche no pasteurizada, probióticos y prebióticos

En general, las alergias se asocian a un estilo de vida occidental. La hipótesis de la higiene [79] propone que la falta de exposición en la primera infancia a los microorganismos infecciosos, la microflora intestinal y los parásitos aumenta la susceptibilidad a las enfermedades alérgicas mediante la modulación del desarrollo del sistema inmunitario, aunque existen datos limitados para la hipótesis de la higiene con respecto a la AAl.

La exposición a las proteínas de los alimentos en el aparato digestivo puede requerir un microentorno óptimo si se deben cumplir las condiciones necesarias para la inducción de la tolerancia (p. ej., factores inmunológicos, como citocinas, anticuerpos, linfocitos T reguladores [cuya función podría depender de la vitamina D] y la colonización bacteriana).

Se ha investigado el tipo de parto en relación con los resultados de la AAl. En un estudio de cohorte de nacimiento noruego, se observó que el parto mediante cesárea se asociaba a un riesgo siete veces mayor de reacciones percibidas por los padres a los huevos, el pescado o los frutos secos [80,81]. En un metaanálisis reciente se encontraron seis estudios que demostraron un efecto leve del parto por cesárea sobre el aumento del riesgo de AAl o de atopia alimentaria (OR 1,32; IC al 95% 1,12-1,55) [82]. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en un gran estudio reciente en el que se evaluó a 503 lactantes, el tipo de parto no guardaba relación con la sensibilización o la AAl, según se determinó por las concentraciones de IgE específica en los lactantes de menos edad [26].

Las observaciones en los entornos rurales indican una asociación inversa entre el consumo de productos lácteos producidos en las granjas y la prevalencia de las enfermedades alérgicas. Waser et al. [83] realizaron un estudio transversal, multicéntrico, que demostró que el consumo de leche de granja podría ofrecer protección contra el asma y la alergia. Estas asociaciones fueron independientes de las exposiciones concomitantes relacionadas con las granjas y otros productos agrícolas, pero no se relacionaron de forma independiente con ningún resultado sobre la salud relacionado con la alergia. De forma parecida, Perkin et al. [74] realizaron un estudio transversal en dos etapas que demostró que la leche no pasteurizada podría ser una influencia modificable sobre la sensibilización alérgica en los niños. El efecto se observó en todos los niños, independientemente de si vivían en granjas.

Se ha intentado modificar la microflora intestinal comensal mediante otras estrategias, ya sea directamente, a través de la administración de microorganismos vivos (probióticos), o indirectamente, proporcionando sustratos no digeribles que facilitan el crecimiento (prebióticos). Los estudios en ratones libres de gérmenes en los que no puede inducirse la tolerancia oral indican que la microbiota del intestino desempeña una función en la

inducción de la tolerancia [84].

Hay muchas variables entre los estudios realizados en este campo, y comprenden la cepa probiótica y la viabilidad, la dosis y la duración. Además, no todos los estudios tratan tanto a la madre (durante el embarazo y/o la lactancia) como al niño. Por lo tanto, los resultados de los estudios clínicos de una cepa probiótica en una población no pueden generalizarse automáticamente a otras cepas o a poblaciones diferentes. También hay una gran variabilidad con respecto a los grupos de pacientes que han participado en los estudios hasta ahora. Boyle et al. [85] publicaron una revisión en 2005 de las evidencias para el uso de probióticos en el tratamiento de la enfermedad alérgica. Encontraron evidencias para el uso de probióticos en el tratamiento del eccema, pero el nivel de evidencia con respecto a la función de los probióticos en la prevención del eccema era «débil».

Más recientemente, en un ensayo aleatorio grande (n = 925), Kukkonene et al. [86] evaluaron la función combinada de los prebióticos (galacto-oligosacáridos) y los probióticos (cuatro cepas bacterianas) en la prevención de la enfermedad alérgica en una población de alto riesgo. Asignaron al azar a mujeres embarazadas para recibir probióticos o un placebo durante 2-4 semanas antes del parto; sus hijos lactantes recibieron la misma intervención o un placebo durante 6 meses. Los resultados indican que el tratamiento con prebióticos y probióticos combinados, en comparación con el placebo, no tuvo ningún efecto sobre la incidencia acumulada de la enfermedad alérgica a los 2 años de edad. Sin embargo, redujo el eccema y el eccema atópico (tanto en niños sensibilizados a la IgE como no sensibilizados a la IgE). Taylor et al. [13] asignaron al azar a lactantes de alto riesgo (n = 231) para recibir *Lactobacillus acidophilus* o un placebo diariamente durante los primeros 6 meses de vida. No pudieron demostrar una diferencia significativa del eccema entre los grupos a los 6 y los 12 meses de edad, y encontraron que la proporción de niños con PIE positivas y eccema era significativamente mayor en el grupo del probiótico.

Pelucci et al. [87] publicaron recientemente los resultados de un metaanálisis actualizado en octubre de 2011 sobre los suplementos dietéticos con probióticos frente a un placebo; los resultados principales fueron la incidencia de DA y de DA asociada a la IgE. No se evaluaron las diferencias de las tasas de AAl. Identificaron 18 publicaciones basadas en 14 estudios. Su metaanálisis demostró que el uso de probióticos redujo la incidencia de DA (RR 0,79 [IC al 95% = 0,71-0,88]). Los estudios fueron bastante homogéneos (I = 24%). El RR correspondiente de la DA asociada a la IgE fue de 0,8 (IC al 95% = 0,66-0,96). Por consiguiente, este metaanálisis proporciona pruebas que apoyan una función moderada de los probióticos en la prevención de la DA y la DA asociada a la IgE en los lactantes. El efecto favorable fue similar, independientemente del tiempo de uso de los probióticos (embarazo o al principio de la vida) o los sujetos que recibieron los probióticos (madre, hijo o ambos).

No está claro si los cambios de la microbiota provocados por los

probióticos (y los efectos clínicos asociados) persisten cuando cesa la administración. Por ejemplo, en un estudio realizado por Kalliomaki et al. [12,88], los hallazgos iniciales a los 4 años de edad indicaban una disminución del eccema, la rinitis y el asma; sin embargo, a los 7 años de edad, el riesgo general de desarrollar eccema seguía siendo bajo en el grupo del probiótico LGG, mientras que la rinitis alérgica y el asma eran más frecuentes. Curiosamente, tanto en el estudio de Kukkonene et al. como en el de Kalliomaki et al. se observó que el efecto preventivo sobre el eccema no se asociaba a cambios de la IgE [12,86].

Boyle et al. [89] destacaron recientemente los problemas de seguridad conocidos y teóricos de los probióticos, que son la infección, las actividades metabólicas perjudiciales, la desviación inmunitaria, la estimulación inmunitaria excesiva y la resistencia microbiana.

Se ha demostrado que las fórmulas para lactantes que están enriquecidas con prebióticos pueden sesgar la microbiota para que se parezca más a la de la leche materna (el llamado efecto «bifidógeno»). La importancia clínica de estos cambios producidos por los prebióticos sigue estando poco clara.

Resumen. Los estudios observacionales indican que el consumo de leche sin pasteurizar puede reducir la prevalencia de la sensibilización alérgica y la enfermedad. Existen problemas con la seguridad de la leche no pasteurizada y, por lo tanto, no puede recomendarse para la prevención de la AAl. Aunque algunos estudios demuestran que el uso de probióticos (y en un estudio una mezcla de probióticos y prebióticos) reduce el eccema, estos efectos no son consistentes en todos los estudios y no se asocian a una disminución de la atopia. Actualmente, ni los prebióticos ni los probióticos pueden recomendarse como una estrategia para prevenir la AAl u otros trastornos alérgicos, y hay que tener en cuenta los problemas de seguridad.

Suplementos nutricionales

Hay observaciones ecológicas que indican que la distribución geográfica de la prevalencia de la alergia está relacionada con las prácticas alimentarias regionales [90]. En los últimos años, se ha prestado atención a la función de las vitaminas, los antioxidantes, las frutas y las verduras, así como del consumo de ácidos grasos, sobre la prevención o el tratamiento de las alergias.

Ácidos grasos

Los lípidos de la dieta, especialmente los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (PUFACL) n-3 y n-6, regulan la función inmunitaria y pueden modificar la adherencia de los microorganismos en la mucosa, y contribuir con ello a las interacciones entre el huésped y los microorganismos. Existen datos que argumentan que la disminución del consumo de grasas animales y el aumento correspondiente del uso de aceites vegetales y margarina han llevado al aumento de las alergias. Los defensores de esta hipótesis sostienen que ha habido un aumento del consumo de ácidos grasos poliinsaturados ω-6, como el ácido linoleico, y que, debido a la disminución del consumo de pescado azul, han disminuido los ácidos grasos poliinsaturados ω-3, como el ácido eicosapentaenoico [91]. Los ácidos grasos ω-6 dan lugar a la producción de prostaglandina E2 (PGE2), mientras que los ácidos grasos ω-3 inhiben la síntesis de PGE2. La PGE2 reduce la producción de IFN-γ por los linfocitos T, lo que da lugar a un aumento de la producción de IgE por los linfocitos B.

Hay estudios en este campo que demuestran un efecto positivo con respecto a la prevención de las alergias, pero los resultados son inconsistentes. Peat et al. [92] asignaron al azar a 616 mujeres embarazadas de alto riesgo (a las 36 semanas de gestación) a un grupo de intervención (suplementos de ácidos grasos ω-3 y medidas para reducir los ácaros del polvo domésticos) o a un grupo placebo. Demostraron una disminución de los resultados de la sensibilización a los ácaros del polvo y de la tos en los lactantes (solo en niños atópicos) del grupo de intervención. No se encontraron diferencias significativas en las sibilancias con ninguna de las intervenciones. Sin embargo, hubo una intervención perinatal limitada en este estudio. Kull et al. [93] evaluaron el efecto del consumo de pescado (una fuente rica en ácidos grasos ω-3) sobre los resultados de la alergia en una gran cohorte de nacimiento prospectiva. Después de controlar los factores de confusión (alergia de los padres y eccema de aparición temprana o sibilancias), el consumo regular de pescado durante el primer año de vida se asoció a un menor riesgo de sensibilización alérgica alimentaria a la edad de 4 años. No está claro si este efecto podría explicarse por la inducción de tolerancia oral a las proteínas de los alimentos o si los ácidos grasos ω-3 podrían tener un efecto antialérgico genérico. Los hallazgos de estudios

negativos comprenden los de Almqvist et al. [94], que realizaron un estudio controlado con placebo, aleatorizado, grande (n = 516), en niños de alto riesgo, y observaron que los ácidos grasos de la dieta (en los primeros 5 años de vida) no redujeron el riesgo de asma o enfermedad alérgica a los 5 años de edad.

En una revisión sistemática (publicada en 2009) se identificaron 10 informes que cumplían los criterios de inclusión de un metaanálisis sobre la influencia de los aceites ω-3 y ω-6 en la sensibilización alérgica [95]. El estudio concluyó que «es poco probable que los suplementos con aceites ω-3 y ω-6 desempeñen una función importante en la estrategia para la prevención primaria de la sensibilización o la enfermedad alérgica».

Más recientemente, Palmer et al. [96] trataron de determinar si los suplementos dietéticos de PUFACL n-3 en las mujeres embarazadas con un feto de alto riesgo de enfermedad alérgica reducen el eccema asociado a la IgE o la AAI a la edad de 1 año. En el estudio Docosahexaenoic Acid to Optimize Mother Infant Outcome (DOMInO), controlado, aleatorizado, se hizo el seguimiento de lactantes con alto riesgo hereditario de enfermedad alérgica. En este estudio participaron las madres de 706 lactantes con alto riesgo hereditario de desarrollar enfermedad alérgica. El grupo de intervención (n = 368) se asignó al azar para recibir cápsulas de aceite de pescado (que proporcionaban 900 mg de PUFACL n-3 al día) desde la 21.ª semana de gestación hasta el nacimiento; el grupo de control (n = 338) recibió cápsulas de aceite vegetal comparables sin PUFACL n-3. No se observaron diferencias en el porcentaje global de lactantes con enfermedad alérgica asociada a la IgE entre los grupos del PUFACL n-3 y de control, aunque el porcentaje de lactantes en los que se diagnosticó eccema atópico (es decir, eccema asociado a sensibilización) fue menor en el grupo del PUFACL n-3 (26 de 368 [7%] frente a 39 de 338 [12%]; RR no ajustado 0,61 [IC al 95% 0,38-0,98, p = 0,04]; RR ajustado de 0,64 [IC al 95% 0,4-1,02, p = 0,06]). En el grupo del PUFACL n-3 se sensibilizaron al huevo menos lactantes (34 de 368 [9%] frente a 52 de 338 [15%]; RR no ajustado 0,61 [IC al 95% 0,4-0,91; p = 0,02]; RR ajustado 0,62 [IC al 95% 0,41-0,93, p = 0,02]), pero no se observaron diferencias entre los grupos con respecto a la AAI asociada a la IgE. En resumen, los suplementos de PUFACL n-3 durante el embarazo no redujeron la incidencia global de alergias asociadas a la IgE en el primer año de vida, aunque el eccema atópico y la sensibilización al huevo fueron inferiores.

A pesar de estos resultados contradictorios, muchas fórmulas para lactantes tienen suplementos de PUFACL, como ácido araquidónico y ácido docosahexaenoico.

Vitaminas

Las vitaminas de la dieta tienen efectos inmunomoduladores potentes. Existen datos epidemiológicos e inmunológicos que indican que, o bien el exceso de vitamina D o, por el contrario, la deficiencia de vitamina D

producen un aumento de las alergias. Ha sido posible estudiar el efecto de los suplementos de vitamina en los niños pequeños con respecto a los resultados de la alergia, ya que en muchos países se recomiendan los suplementos vitamínicos de forma habitual durante la primera infancia. En estudios independientes realizados en Finlandia [97] y en EE. UU. [98], se observó un aumento de la asociación entre la administración de suplementos de vitamina D en los lactantes y la enfermedad atópica. Sin embargo, los resultados de los estudios se limitan a la rinitis en la edad adulta en el primer estudio, y a subgrupos seleccionados en el segundo estudio; el asma en niños de color y la AAl (como lo definió un médico) en la población alimentada exclusivamente con fórmulas. Las primeras observaciones derivaron de las comunidades agrícolas de Alemania, en las que se utilizaron menos suplementos de vitamina D en los alimentos y se observó una prevalencia menor de las alergias en los niños. Las alergias aumentaron coincidiendo con los programas de intervención con suplementos de vitamina D para prevenir el raquitismo en la infancia [99]. Del mismo modo, en dos estudios de cohortes independientes realizados por Milner et al. [98] y Hypponen et al. [100], se demostró que los niños a los que se les administraban suplementos de vitamina D presentaban un mayor riesgo de AAl. Por el contrario, la hipótesis de la deficiencia de vitamina D sostiene que la insuficiencia de vitamina D (causada predominantemente por la falta de luz solar asociada a pasar más tiempo en el interior) es responsable del aumento del asma y las alergias. En el estudio de Camargo et al. [101] se observó un fuerte gradiente norte-sur para la prescripción de EpiPen (Dey) en EE. UU. En los estados septentrionales se estaban recetando de 8 a 12 autoinyectores EpiPen por cada 1.000 habitantes, mientras que en los estados del sur se prescribían 3 por cada 1.000 habitantes. Este gradiente persistió a pesar de un análisis de múltiples variables. Se observó una asociación inversa entre la prescripción de EpiPen y la incidencia de melanoma en la población, lo que sugiere que este efecto de norte a sur se debía a la exposición al sol. Las investigaciones recientes de Vassalo et al. [102] demuestran que la estación de nacimiento es un factor de riesgo de la AAl y que los lactantes que nacieron en invierno tenían un mayor riesgo de AAl. Otro estudio realizado por Nwaru et al. [103] demostró que la ingesta materna de vitamina D durante el embarazo se asocia a un menor riesgo de sensibilización alimentaria.

Kull et al. [104], en un estudio grande (n = 4.089) de cohortes de nacimiento, prospectivo, investigaron la asociación entre la administración de suplementos de vitaminas A y D (administrados en el agua o en un vehículo a base de aceite de cacahuete) durante el primer año de vida y el resultado de la enfermedad alérgica hasta los 4 años de edad. Los niños que tomaron suplementos de vitaminas A y D en un vehículo hidrosoluble durante el primer año de vida tenían un riesgo casi dos veces mayor de asma, hipersensibilidad alimentaria (determinada mediante un cuestionario para los padres) e sensibilización (a los alérgenos alimentarios y los aeroalérgenos frecuentes) a la edad de 4 años en comparación con los que recibieron

vitaminas en aceite de cacahuete. Hay varias explicaciones posibles para estos resultados. Las vitaminas A y/o D pueden proteger contra el riesgo de desarrollar alergia; los hallazgos del estudio podrían depender de una mejor absorción de las vitaminas A y D en el vehículo a base de aceite que en el vehículo a base de agua. Como alternativa, las vitaminas A y/o D realmente pueden aumentar el riesgo de desarrollar una enfermedad alérgica; la absorción de las vitaminas A y/o D debería ser superior cuando se administran en el vehículo a base de agua. Desafortunadamente, en este estudio no se midió la captación sistémica. No se sabe cómo comparar las tasas de alergia en los dos grupos de estudio con los niños que no recibieron ningún suplemento de vitaminas (menos del 2% de los niños de esta cohorte no recibieron suplementos de vitaminas). También puede ser que las vitaminas A y/o D no tengan ningún efecto sobre los resultados de la alergia y que los efectos observados se debieran a la utilización de aceite de cacahuete. Sin embargo, los ácidos grasos del aceite de cacahuete están muy sesgados hacia los ácidos grasos ω-6 proinflamatorios en una proporción de ácidos grasos ω-6:ω-3 de 34:1. Si este efecto fuera significativo, se podría esperar una mayor tasa de alergia en el grupo de niños que recibieron suplementos con base de aceite. Por lo tanto, es difícil interpretar estos resultados.

Antioxidantes y oligoelementos

Los antioxidantes son eliminadores de radicales libres que se ha demostrado que disminuyen los procesos inflamatorios. La hipótesis antioxidante indica que la disminución del consumo de frutas y verduras frescas (que contienen antioxidantes, como vitamina C, vitamina E, β-carotenos, selenio y cinc) en algunos países, por ejemplo el Reino Unido, podría explicar el aumento de las alergias. Sin embargo, hay tendencias dietéticas contradictorias en estos países; aunque el consumo de algunos antioxidantes ha aumentado, el consumo de otros ha disminuido. Existen evidencias epidemiológicas, animales, moleculares e inmunológicas que indican una asociación entre los antioxidantes y el asma, y un número reducido de estudios sobre la DA y la rinitis alérgica [105]. No hay estudios de intervención en los que se haya evaluado el efecto de los suplementos de antioxidantes en la prevención de la AAl; sin embargo, las observaciones ecológicas indican que el mayor consumo de frutas y verduras frescas en algunos países europeos se asocia a una disminución de la prevalencia de la AAl [90]. Además, los resultados preliminares de la cohorte ALSPAC indican que el selenio y el hierro bajos en la sangre del cordón pueden asociarse a un mayor riesgo posterior de sibilancias persistentes y eccema [106].

Sobrealimentación

La tendencia coincidente del aumento de la atopia y el aumento de la

obesidad infantil se ha estudiado bien, especialmente en el contexto del asma. La obesidad induce un estado inflamatorio asociado a un mayor riesgo de atopia y, teóricamente, podría conducir a un mayor riesgo de AAl. En un estudio reciente realizado por Visness et al. [107], se demostró que la atopia (definida por cualquier medida de la IgE específica positiva) era mayor en los niños obesos que en los niños de peso normal. Esta asociación se debía principalmente a la sensibilización alérgica alimentaria (OR para la sensibilización alimentaria, 1,59; IC al 95% 1,28-1,98). El aumento de las concentraciones de proteína C reactiva como una medida de la inflamación se asoció a las concentraciones totales de IgE, la atopia y la sensibilización alimentaria.

Resumen. Los estudios controlados aleatorizados proporcionan resultados contradictorios con respecto a los suplementos de PUFACL para la prevención de la alergia. Los estudios que demuestran un efecto positivo lo hacen por diferentes resultados de las enfermedades alérgicas. Los estudios de observación que analizan el efecto de los suplementos de vitaminas A y D durante el primer año de vida indican un aumento de la tasa de sensibilización y de la alergia a los 4 años de edad, pero solo cuando se administran en un vehículo hidrosoluble. No está claro por qué los suplementos de vitaminas A y D en diferentes vehículos ejercen diferentes efectos clínicos.

Las observaciones ecológicas y los estudios preliminares indican que un mayor consumo de alimentos ricos en antioxidantes puede conferir protección contra los resultados de la alergia. Existen datos que apoyan una asociación entre la obesidad y la sensibilización alérgica alimentaria. Aunque la función de los suplementos nutricionales en la prevención de la alergia es interesante, se necesitan más estudios de intervención aleatorizados.

Conclusiones

La evolución natural de la AAl indica «plasticidad» dentro del sistema inmunitario en desarrollo, porque muchas AAl frecuentes (como la alergia al huevo y a la leche) se superan. De hecho, el cambio de un estado de alergia a la tolerancia puede ocurrir incluso durante los primeros años de vida. Turcanu et al. [108] demostraron que la resolución de la AC se acompaña de una inversión de la respuesta inmunitaria, específica de alérgeno, sesgada de Th2 a Th1. Estos resultados son alentadores, ya que aumentan la posibilidad de que las estrategias de prevención puedan afectar a las respuestas inmunitarias.

La creencia tradicional es que la exposición temprana a las proteínas alimentarias alérgenas durante el embarazo, la lactancia o en los lactantes conduce a la AAl, y que las estrategias de prevención deben intentar eliminar las proteínas alimentarias alérgenas durante estos períodos de «vulnerabilidad inmunológica», especialmente en los subgrupos de alto riesgo. Sin embargo, la evidencia no apoya esto, y hay datos que indican que la exposición ambiental al alérgeno alimentario puede conducir a la sensibilización alérgica, y que el consumo temprano de antígenos alimentarios podría producir tolerancia. Hay algunas pruebas que apoyan el uso de las intervenciones dietéticas en las mujeres embarazadas y/o en período de lactancia de alto riesgo, sobre todo por el resultado sobre el eccema atópico. Sin embargo, este tipo de intervenciones pueden comprometer la nutrición materna y fetal. La lactancia materna exclusiva al menos durante los primeros 3 meses de vida ofrece cierta protección contra la enfermedad alérgica en los lactantes de alto riesgo. El efecto protector de la lactancia materna exclusiva más allá de los 4 meses de edad sigue siendo dudoso. Para los lactantes de alto riesgo que no se alimentan exclusivamente con leche materna, o cuando se necesitan suplementos para la lactancia materna, el uso de fórmulas hidrolizadas puede ofrecer cierta protección contra el desarrollo de eccema. Los resultados de las intervenciones dietéticas, como los PUFACL, los antioxidantes, los prebióticos y los probióticos, y los suplementos de vitaminas, no son convincentes, son inconsistentes o no se han comprobado adecuadamente. Existen problemas sobre la seguridad de algunas intervenciones probadas hasta la fecha.

Se necesitarán más estudios para superar los retos metodológicos que se detallan en este capítulo, muchos de los cuales son exclusivos de este campo de investigación. Se requieren mejores marcadores para identificar a las poblaciones de alto riesgo, ya que no todos los niños que desarrollan AAl nacen en familias atópicas. Con los avances actuales en el campo de las interacciones gen-ambiente, también puede ser posible que los estudios futuros centren sus intervenciones en grupos de niños definidos específicamente, cuya genotipificación los identifique como que están en riesgo de (o protegidos de) exposiciones ambientales específicas.

Por último, para que el campo de la prevención de la AAl avance será necesario comprobar las estrategias utilizando metodologías rigurosas para el diseño de los estudios.

Bibliografía

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:S470–S475.
2. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:638–646.
3. Grundy J, Matthews S, Bateman B, Dean T, Arshad SH. Rising prevalence of allergy to peanut in children: data from 2 sequential cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:784–789.
4. Hourihane JO, Aiken R, Briggs R, et al. The impact of government advice to pregnant mothers regarding peanut avoidance on the prevalence of peanut allergy in United Kingdom children at school entry. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1197–1202.
5. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:1203–1207.
6. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1322–1326.
7. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:668–676.
8. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med*. 2003;348:977–985.
9. Hill DJ, Hosking CS. Food allergy and atopic dermatitis in infancy: an epidemiologic study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15:421–427.
10. Hattevig G, Kjellman B, Siqurs N, et al. The effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish during lactation on the development of IgE, IgG, and IgA antibodies in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85:108–115.
11. Zeiger RS. Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. *Pediatrics*. 2003;111:1662–1671.
12. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1019–1021.
13. Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:184–191.
14. Sigurs N, Hattevig G, Kjellman B, et al. Appearance of atopic disease

in relation to serum IgE antibodies in children followed up from birth for 4 to 15 years. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94:757–763.
15. Maloney JM, Chapman MD, Sicherer SH. Peanut allergen exposure through saliva: assessment and interventions to reduce exposure. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:719–724.
16. Nolan RC, de Leon MP, Rolland JM, Loh RK, O'Hehir RE. What's in a kiss: peanut allergen transmission as a sensitizer? *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:755.
17. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:668–676.
18. du Toit G, Meyer R, Shah N, et al. Identifying and managing cow's milk protein allergy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2010;95:134–144.
19. Vance GH, Lewis SA, Grimshaw KE, et al. Exposure of the fetus and infant to hens' egg ovalbumin via the placenta and breast milk in relation to maternal intake of dietary egg. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:1318–1326.
20. Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest*. 2005;127:502–508.
21. Falth-Magnusson K, Kjellman NI. Allergy prevention by maternal elimination diet during late pregnancy—a 5-year follow-up of a randomized study. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89:709–713.
22. Falth-Magnusson K, Kjellman NI. Development of atopic disease in babies whose mothers were receiving exclusion diet during pregnancy—a randomized study. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80:868–875.
23. Lilja G, Dannaeus A, Foucard T, et al. Effects of maternal diet during late pregnancy and lactation on the development of atopic diseases in infants up to 18 months of age—in-vivo results. *Clin Exp Allergy*. 1989;19:473–479.
24. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3):CD000133. doi:10.1002/14651858. CD000133.pub2.
25. Fox AT, Sasieni P, du Toit G, Syed H, Lack G. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:417–423.
26. Sicherer SH, Wood RA, Stablein D, et al. Maternal consumption of peanut during pregnancy is associated with peanut sensitization in atopic infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:1191–1197.
27. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*. 2000;106(2 Pt 1):346–349.
28. Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and

the Environment [COT]. (2000) *Adverse Reactions to Food and Food Ingredients*, Chapter, pp. 91-97. Available at http://cot.food.gov.uk/pdfs/adversereactionstofood.pdf. (Last accessed July 11, 2013).
29. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008;121:183–191.
30. Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment [COT]. (2008) Statement on the Review of the 1998 COT *Recommendations on Peanut Avoidance*. Available at http://cot.food.gov.uk/pdfs/cotstatement200807peanut.pdf. (Last accessed March 22, 2012).
31. Herrmann ME, Dannemann A, Gruters A, et al. Prospective study of the atopy preventive effect of maternal avoidance of milk and eggs during pregnancy and lactation. *Eur J Pediatr*. 1996;155:770–774.
32. World Health Organization. (2001) *Global strategy for infant and young child feeding: the optimal duration of exclusive breastfeeding*. Fifty-Fourth World Health Assembly. Provisional agenda item 13.1.1, Geneva, Switzerland.
33. Department of Health. Committee on the Toxicity of Chemicals in Food, Consumer products and the Environment [COT], (1998) Peanut Allergy, pp. 35-37.
34. Fiocchi A, Assa'ad A, Bahna S, et al. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. Adverse Reactions to Foods Committee, American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:10–20.
35. Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, et al. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2005;115:496–506.
36. Prescott SL, Tang ML. The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy position statement: summary of allergy prevention in children. *Med J Aust*. 2005;182:464–467.
37. Host A, Koletzko B, Dreborg S, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child*. 1999;81:80–84.
38. Grulee CG, Sanford HN. The influence of breast and artificial feeding on infantile eczema. *J Pediatr*. 1930;9:223–225.
39. Muraro A, Dreborg S, Halken S, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies

and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15:291–307.
40. Brew BK, Kull I, Garden F, et al. Breastfeeding, asthma, and allergy: a tale of two cities. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:75–82.
41. Kramer MS, Kakuma R. The optimal duration of exclusive breastfeeding: a systematic review. *Adv Exp Med Biol*. 2004;554:63–77.
42. Lucas A, Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bamford MF. Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomised prospective study. *BMJ*. 1990;300:837–840.
43. De Jong MH, Scharp-Van Der Linden VT, Aalberse R, Heymans HS, Brunekreef B. The effect of brief neonatal exposure to cows' milk on atopic symptoms up to age 5. *Arch Dis Child*. 2002;86:365–369.
44. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet*. 2002;360:901–907.
45. Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O, et al. Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:205–209.
46. CoMA working group on the weaning diet. Weaning and the weaning diet. Report of the Working Group on the Weaning Diet of the Committee on Medical Aspects of Food Policy. Page 13 of DH Report on Health and Social Subjects 45 Weaning and The Weaning Diet. 1994. London.
47. Asher MI, Montfort S, Bjorksten B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368:733–743.
48. Tarini BA, Carroll AE, Sox CM, Christakis DA. Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160:502–507.
49. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid feeding and recurrent childhood eczema: a 10-year longitudinal study. *Pediatrics*. 1990;86:541–546.
50. Zutavern A, von Mutius E, Harris J, et al. The introduction of solids in relation to asthma and eczema. *Arch Dis Child*. 2004;89:303–308.
51. Osborn DA, Sinn J. Primary prevention with hydrolysed formula: does it change natural onset of allergic disease? *Clin Exp Allergy*. 2010;40(4):534–535.
52. Host A, Koletzko B, Dreborg S, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child*. 1999;81:80–84.
53. Von BA, Koletzko S, Grübl A, et al. The effect of hydrolyzed cow's

milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:533–540.
54. Von BA, Koletzko S, Fillipiak-Pitroff B, et al. Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:718–725.
55. Lowe AJ, Hosking CS, Bennett CM, et al. Effect of a partially hydrolyzed whey infant formula at weaning on risk of allergic disease in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:360–365.
56. Osborn DA, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4):CD003741). doi: 10.1002/14651858.CD003741.pub4.
57. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95:1179–1190.
58. Arshad SH, Bateman B, Sadeghnejad A, Gant C, Matthews SM. Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: the Isle of Wight prevention study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:307–313.
59. Brown SJ, McLean WH. Eczema genetics: current state of knowledge and future goals. *J Invest Dermatol*. 2009;129:543–552.
60. Dubrac S, Schmuth M, Ebner S. Atopic dermatitis: the role of Langerhans cells in disease pathogenesis. *Immunol Cell Biol*. 2010;88:400–409.
61. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38:441–446.
62. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet*. 2006;38:337–342.
63. Flohr C, England K, Radulovic S, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol*. 2010;163:1333–1336.
64. Brown SJ, Irvine AD. Atopic eczema and the filaggrin story. *Semin Cutan Med Surg*. 2008;27:128–137.
65. Howell MD, Kim BE, Gao P, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:150–155.
66. Perry TT, Conover-Walker MK, Pomes A, Chapman MD, Wood RA. Distribution of peanut allergen in the environment. *J Allergy Clin*

Immunol. 2004;113:973–976.
67. Dubrac S, Schmuth M, Ebner S. Atopic dermatitis: the role of Langerhans cells in disease pathogenesis. *Immunol Cell Biol*. 2010;88:400–409.
68. Strid J, Thomson M, Hourihane J, Kimber I, Strobel S. A novel model of sensitization and oral tolerance to peanut protein. *Immunology*. 2004;113:293–303.
69. Strid J, Hourihane J, Kimber I, Callard R, Strobel S. Disruption of the stratum corneum allows potent epicutaneous immunization with protein antigens resulting in a dominant systemic Th2 response. *Eur J Immunol*. 2004;34:2100–2109.
70. Strid J, Hourihane J, Kimber I, Callard R, Strobel S. Epicutaneous exposure to peanut protein prevents oral tolerance and enhances allergic sensitization. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:757–766.
71. Poole JA, Barriga K, Leung DY, et al. Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy. *Pediatrics*. 2006;117:2175–2182.
72. Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:807–813.
73. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:77–82.
74. Perkin MR, Strachan DP. Which aspects of the farming lifestyle explain the inverse association with childhood allergy? *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:1374–1381.
75. Levy Y, Broides A, Segal N, Danon YL. Peanut and tree nut allergy in children: role of peanut snacks in Israel? *Allergy*. 2003;58:1206–1207.
76. Learning Early About Peanut Allergy [LEAP] (2007) *The LEAP Study*. Available at www.leapstudy.co.uk. (Last accessed July 12, 2013).
77. EAT: enquiring about tolerance. Available at www.eatstudy.co.uk. (Last accessed March 22, 2012).
78. Saarinen UM, Kajosaari M. Does dietary elimination in infancy prevent or only postpone a food allergy? A study of fish and citrus allergy in 375 children. *Lancet*. 1980;1:166–167.
79. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax*. 2000;55(Suppl. 1):S2–S10.
80. Eggesbo M, Botten G, Stigum H, Nafstad P, Magnus P. Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy? *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:420–426.
81. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:634–642.
82. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy*.

2008;38:634–642.
83. Waser M, Michels KB, Bieli C, et al. Inverse association of farm milk consumption with asthma and allergy in rural and suburban populations across Europe. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:661–670.
84. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, et al. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol*. 1997;159:1739–1745.
85. Boyle RJ, Tang ML. The role of probiotics in the management of allergic disease. *Clin Exp Allergy*. 2006;36:568–576.
86. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:192–198.
87. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology*. 2012;23(3):402–414.
88. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1869–1871.
89. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1256–1264.
90. Heinrich J, Holscher B, Bolte G, Winkler G. Allergic sensitization and diet: ecological analysis in selected European cities. *Eur Respir J*. 2001;17:395–402.
91. Anandan C, Nurmatov U, Sheikh A. Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2009;64:840–848.
92. Peat JK, Mihrshahi S, Kemp AS, et al. Three-year outcomes of dietary fatty acid modification and house dust mite reduction in the Childhood Asthma Prevention Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:807–813.
93. Kull I, Bergstrom A, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. *Allergy*. 2006;61:1009–1015.
94. Almqvist C, Garden F, Xuan W, et al. Omega-3 and omega-6 fatty acid exposure from early life does not affect atopy and asthma at age 5 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1438–1444.
95. Anandan C, Nurmatov U, Sheikh A. Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2009;64:840–848.
96. Palmer DJ, Sullivan T, Gold MS, et al. Effect of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on infants' allergies in first year of life: randomised controlled trial. *BMJ*. 2012;344:e184.
97. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake

of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358:1500–1503.
98. Milner JD, Stein DM, McCarter R, Moon RY. Early infant multivitamin supplementation is associated with increased risk for food allergy and asthma. *Pediatrics*. 2004;114:27–32.
99. Wjst M. Another explanation for the low allergy rate in the rural Alpine foothills. *Clin Mol Allergy*. 2005;3:7.
100. Hypponen E, Sovio U, Wjst M, et al. Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: Northern Finland birth cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1037:84–95.
101. Camargo Jr CA, Clark S, Kaplan MS, Lieberman P, Wood RA. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:131–136.
102. Vassallo MF, Banerji A, Rudders SA, et al. Season of birth and food allergy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104:307–313.
103. Nwaru BI, Ahonen S, Kalia M, et al. Maternal diet during pregnancy and allergic sensitization in the offspring by 5 yrs of age: a prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:29–37.
104. Kull I, Bergstrom A, Melen E, et al. Early-life supplementation of vitamins A and D, in water-soluble form or in peanut oil, and allergic diseases during childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1299–1304.
105. Allan K, Kelly FJ, Devereux G. Antioxidants and allergic disease: a case of too little or too much? *Clin Exp Allergy*. 2010;40:370–380.
106. Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, et al. Umbilical cord trace elements and minerals and risk of early childhood wheezing and eczema. *Eur Respir J*. 2004;24:292–297.
107. Visness CM, London SJ, Daniels JL, et al. Association of obesity with IgE levels and allergy symptoms in children and adolescents: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:1163–1169.
108. Turcanu V, Maleki SJ, Lack G. Characterization of lymphocyte responses to peanuts in normal children, peanut-allergic children, and allergic children who acquired tolerance to peanuts. *J Clin Invest*. 2003;111:1065–1072.

39

Dietas y nutrición

Marion Groetch *The Elliot and Roslyn Jaffe Food Allergy Institute, Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA*

Conceptos clave

- Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act de 2004 (FALCPA): la FALCPA obliga a etiquetar todos los ingredientes alimentarios derivados de los alimentos que suelen ser alérgenos, en EE. UU.
- Directrices de la World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA): directrices consensuadas para el tratamiento de la alergia a la leche de vaca.
- Ingestas dietéticas de referencia (IDR): conjunto de valores de referencia de la ingesta de nutrientes que no solo previene las deficiencias nutricionales, sino que también reduce el riesgo de enfermedades crónicas.
- Evitar los alérgenos es actualmente la piedra angular del tratamiento de la alergia alimentaria.
- La capacidad para identificar con precisión los alérgenos alimentarios en las etiquetas de los productos es fundamental para el éxito de la evitación de los alérgenos.
- La educación nutricional integral debe comprender la forma de evitar los alérgenos y cómo sustituir de forma segura y

apropiada los alimentos eliminados y los nutrientes de esos alimentos.

- Los niños con alergias alimentarias pueden tener más riesgo de retraso del crecimiento y de desnutrición, por lo que requieren un control más estricto del crecimiento y del estado nutricional.

Introducción

En este momento no hay agentes profilácticos disponibles que se haya demostrado consistentemente que eviten las reacciones alimentarias mediadas por IgE [1-3]. Se están investigando opciones terapéuticas que se dirigen a determinados alimentos o bloquean la respuesta alérgica, pero siguen necesitándose más estudios para evaluar la seguridad y la eficacia [4,5]. Aunque se están explorando opciones de tratamiento esperanzadoras, la evitación en la dieta sigue siendo el pilar fundamental para la prevención de las reacciones alérgicas alimentarias. El aumento de la prevalencia de la enfermedad atópica presenta una creciente necesidad de profesionales sanitarios que puedan ocuparse con eficacia de las necesidades dietéticas de las personas con hipersensibilidad alimentaria.

Puesto que las dietas de eliminación de alimentos representan un reto para proporcionar una dieta nutricionalmente equilibrada, es esencial que se prescriban solo cuando sea necesario para el tratamiento de una alergia alimentaria correctamente diagnosticada o con fines diagnósticos durante un período de tiempo determinado. Puede parecer una tarea fácil eliminar un solo alérgeno de la dieta. Sin embargo, la eliminación de un solo alérgeno, como la proteína de la leche, hace que sea necesario evitar muchos alimentos frecuentes que comprenden no solo la leche, la mantequilla, el queso, el yogur y el helado, sino también numerosos productos manufacturados, como muchos panes, galletas, pasteles, galletas saladas, cereales, carnes procesadas y embutidos, que también pueden contener proteínas de la leche como ingrediente. Además, la prescripción de una dieta de eliminación supone una gran carga para los pacientes y sus familias. Debe considerarse el impacto social, psicológico, económico y nutricional de una prescripción dietética de este tipo frente a la necesidad o el beneficio potencial del tratamiento. El tiempo necesario para la planificación de las comidas y la preparación de los alimentos puede aumentar mucho. Comer en restaurantes o en las casas de los amigos puede ser difícil o imposible, lo que puede afectar a la socialización del individuo. Además, hay costos asociados a la compra de alimentos especializados libres de alérgenos. Pueden surgir problemas de ansiedad relacionados con los alimentos y las situaciones en que se come en general. En los niños, puede retrasarse la adquisición de las habilidades alimentarias cuando las dietas de eliminación de alimentos representan un reto para la búsqueda de texturas seguras y apropiadas necesarias para el desarrollo de estas habilidades motoras orales. Por último, las dietas de eliminación de alimentos pueden afectar a la ingesta de nutrientes, y hay que tener mucho cuidado para asegurar que la dieta restringida sigue proporcionando una nutrición adecuada. Una educación integral debe comprender no solo la forma de evitar los alérgenos específicos, sino también cómo sustituir de forma segura y adecuada los alimentos eliminados y los nutrientes inherentes de esos alimentos.

Lectura de las etiquetas

Para el éxito de cualquier dieta de eliminación es fundamental la capacidad de identificar con precisión los alérgenos alimentarios en las etiquetas de los productos. Las United States (US) National Institute of Allergy and Infectious Diseases Food Allergy Guidelines indican que las personas con alergia alimentaria deben recibir formación y entrenamiento sobre cómo interpretar las listas de ingredientes de las etiquetas de los alimentos y cómo reconocer el etiquetado de los alérgenos alimentarios utilizados como ingredientes en los alimentos [3]. Las leyes de etiquetado de los alérgenos son específicas de cada país. En la tabla 39.1 se enumeran los alimentos que se consideran «alérgenos principales» y que, por lo tanto, deben aparecer en las etiquetas del producto, según el país.

Tabla 39.1

Etiquetado de los alérgenos alimentarios principales según los países.

EE. UU.	Canadá	Unión Europea	Australia y Nueva Zelanda
Leche Huevo Trigo Soja Cacahuetes Frutos secos Pescado Crustáceos Los sulfitos no están cubiertos por la FALCPA, pero están cubiertos por el Code of Federal Regulations en cantidades > 10 mg/kg en los alimentos terminados (también los sulfitos de las bebidas alcohólicas)	Leche Huevo Cereales con gluten Soja Cacahuetes Frutos secos Pescado Crustáceos Moluscos Sésamo Mostaza Sulfitos > 10 mg/kg	Leche Huevo Cereales con gluten Soja Cacahuetes Frutos secos Pescado Crustáceos Moluscos Sésamo Mostaza Altramuces Apio Sulfitos > 10 mg/kg	Leche Huevo Cereales con gluten Soja Cacahuetes Frutos secos Pescado Crustáceos Sésamo

FALCPA, Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act of 2004.

Alimentos e ingredientes de los que se requiere información completa y que se consideran alérgenos principales según las normas legales del país o los países representados.

En EE. UU., la Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act de 2004, o FALCPA, obliga a que en las etiquetas de los envases de los productos alimentarios se enumeren claramente, en inglés sencillo, los ingredientes derivados de los alimentos que suelen ser alérgenos. La FALCPA afecta a los productos alimentarios convencionales, incluidos los importados para la venta en EE. UU., los suplementos dietéticos, las fórmulas para lactantes y los alimentos médicos, pero no a los productos agrícolas no elaborados (carnes, frutas y verduras) y los fármacos. La FALCPA exige que todos los productos

regulados fabricados para su venta en EE. UU. (también los fabricados fuera del país) cumplan la ley de etiquetado [6].

Los ingredientes sujetos a la FALCPA, identificados como los principales alérgenos alimentarios, son los que derivan de estos ocho alérgenos alimentarios principales:

- Leche
- Huevo
- Soja
- Trigo (pero no otros cereales con gluten)
- Cacahuetes
- Frutos secos
- Pescado
- Crustáceos

Además, los fabricantes deben enumerar los frutos secos específicos (almendras, castañas, anacardos, avellanas, pacanas, pistachos, nueces, etc.), el pescado (salmón, atún, bacalao, etc.) o los crustáceos (cangrejo, langosta, gamba, etc.) que se utilizan como ingredientes. La FALCPA no considera que los moluscos (almejas, mejillones, ostras, vieiras, etc.) sean alérgenos alimentarios principales [6]. Aunque la FALCPA obliga a incluir información sobre el trigo, no lo hace para otros cereales con gluten, lo que puede suponer un problema para las personas que son clínicamente reactivas a otros cereales con gluten, como la cebada, el centeno u otras cepas híbridas.

Antes de enero de 2006, los ingredientes podían enumerarse por su nombre científico o común, como caseína, albúmina o suero de leche, sin ninguna referencia a la fuente de los ingredientes, por lo que para el consumidor era difícil identificar los alérgenos. La estipulación de un lenguaje sencillo requiere que la presencia de un alérgeno alimentario principal conste en la etiqueta del producto de una de las siguientes maneras:

1. En la lista de ingredientes, por ejemplo, leche, huevo o soja.
2. Entre paréntesis en la lista de ingredientes después del derivado de la proteína alimentaria, por ejemplo, caseína (leche).
3. Inmediatamente debajo de la lista de ingredientes en una declaración «contiene», por ejemplo, *Contiene: trigo* [6,7].

Solo se requiere uno de estos métodos, por lo que hay que advertir a los consumidores para que no miren solo las declaraciones «contiene». Sin embargo, si se utiliza una declaración «contiene» y el producto contiene varios alérgenos principales, todos deben enumerarse en la declaración «contiene», aunque uno o más de los alérgenos aparezcan en otra parte de la etiqueta. Por ejemplo, si en la lista de ingredientes aparecen la caseína, la clara de huevo y la almendra, sería necesaria una declaración «contiene», porque la caseína no se ha identificado como leche. Sin embargo, la declaración «contiene» debe enumerar todos los ingredientes derivados de los principales alérgenos, por lo que debe incluirse la sentencia siguiente en la etiqueta: «*Contiene leche, huevo y almendra*» [8].

Además, un alérgeno alimentario principal no puede omitirse de la

etiqueta del producto aunque solo sea un ingrediente adicional, como especias, saborizantes, colorantes o aditivos, o se haya utilizado simplemente como una ayuda en el procesamiento del producto [6]. Los consumidores deben ser conscientes de que estas normas se aplican solo a los ingredientes derivados de los alimentos que se consideran alérgenos principales. Un individuo con hipersensibilidad a un ingrediente no cubierto por la FALCPA, como la mostaza, el ajo o el sésamo, seguiría necesitando llamar al fabricante para averiguar si la mostaza, el ajo, el sésamo o el aceite de sésamo se han incluido como un ingrediente en una especia o un saborizante natural de un producto.

Aunque es probable que existan umbrales por debajo de los cuales la gran mayoría de los individuos alérgicos no reacciona, en este momento no hay un consenso establecido sobre los umbrales para muchos alérgenos [7,9,10]. Además, la dosis umbral individual es variable, ya que algunas personas son claramente más sensibles que otras al mismo alérgeno alimentario. Esto hace que sea difícil determinar si un ingrediente con un riesgo muy bajo de alergenicidad debe incluirse en la etiqueta del producto. Así, aunque un ingrediente derive de una fuente alérgena, puede contener cantidades insignificantes de la proteína alérgena. Un ejemplo sería la lecitina, que puede derivar de la soja, pero la mayoría de los individuos con alergia a la soja suelen tolerarla debido a las bajas concentraciones de proteína alérgena y a la cantidad mínima del ingrediente que se utiliza en un producto determinado. Otro ejemplo es la gelatina *kosher*, derivada del pescado, que tiene una alergenicidad relativa muy baja [7,9]. En EE. UU., la lecitina de soja y la gelatina derivada del pescado deben describirse como soja y pescado (más específicamente, como la especie del pescado), respectivamente, en las etiquetas de los productos. Actualmente, la FALCPA permite que los aceites vegetales altamente refinados derivados de los alérgenos alimentarios principales (como los de soja y cacahuete) queden exentos de la obligación de aparecer en el etiquetado, porque en estos aceites se ha eliminado casi completamente la proteína alérgena y no se ha demostrado que representen un riesgo para la salud humana [6-8].

En los países europeos, la directiva de la UE 2003/89/CE exige que 14 alérgenos alimentarios frecuentes se identifiquen claramente en la etiqueta de ingredientes de todos los alimentos envasados. Los 14 alérgenos que deben describirse en las etiquetas de los envases en la Unión Europea son los siguientes:

- Leche
- Huevo
- Cacahuetes
- Frutos secos
- Altramuces
- Pescado
- Crustáceos
- Moluscos

- Soja
- Gluten (trigo, centeno, cebada, avena, espelta, kamut y sus cepas híbridas)
- Apio
- Mostaza
- Sésamo
- Dióxido de azufre y sulfitos en concentraciones iguales o superiores a 10 mg/kg o 10 mg/l expresado como SO_2.

De forma muy similar a las leyes de etiquetado de EE. UU., todas las fuentes intencionales de los 14 alérgenos frecuentes, independientemente de si el ingrediente es parte de un ingrediente compuesto o no, deben identificarse en la etiqueta de ingredientes. La directiva de la UE se aplica a todos los alimentos envasados, pero no se aplica a los alimentos que se venden sueltos o a los alimentos envasados para la venta directa, como el pan recién hecho o los pasteles que se venden en los supermercados en los que se envasan con fines higiénicos, los alimentos que se venden en los restaurantes o los productos de confitería de lujo [7,11].

La FALCPA y la directiva de la UE todavía no abordan la cuestión del contacto cruzado, que es la presencia de ingredientes no intencionales en productos manufacturados. Los productos pueden entrar en contacto, de forma no intencionada, con un alérgeno potencial durante los métodos habituales de crecimiento y cosecha de los cultivos, o cuando se utilizan almacenes, medios de transporte o equipos de producción compartidos, lo que puede dar lugar a concentraciones importantes de alérgenos en el producto sin ningún tipo de identificación en la etiqueta. Muchos fabricantes abordan esta cuestión de los ingredientes no intencionales con el etiquetado de precaución, como «puede contener (alérgeno)» o «fabricado en una instalación que también produce (alérgeno)». Estas declaraciones, que son voluntarias y no reglamentadas, están apareciendo cada vez más en las etiquetas de los productos alimentarios, lo que hace bastante difícil añadir muchos alimentos manufacturados a la dieta de las personas con alergias alimentarias [12]. Debido al carácter voluntario de estas etiquetas, la ausencia de una declaración de precaución en un producto no significa necesariamente que no exista el riesgo de contacto cruzado. Además, el etiquetado de precaución no está regulado, por lo que no es posible evaluar el grado de riesgo por el tipo de etiqueta de precaución utilizado. Así, mientras que «puede contener cacahuetes» ciertamente suena más arriesgado que «fabricado en una instalación que procesa cacahuetes», este no es necesariamente el caso [13]. Las US Food Allergy Guidelines indican que debemos asesorar a nuestros pacientes para que eviten los productos que llevan una declaración de precaución para su alérgeno [3]. En cuanto a los productos sin etiquetado de precaución, puede ser prudente llamar al fabricante para averiguar el riesgo de contacto cruzado en función del alérgeno y la sensibilidad del paciente [12]. Para obtener más información sobre las etiquetas de precaución y la posible presencia de alérgenos ocultos en los alimentos, consulte el capítulo 25.

Seguridad en la preparación de alimentos

Las personas con alergias alimentarias deben ser diligentes en cuanto a la evaluación de los riesgos de todos los alimentos comprados y consumidos. La contaminación cruzada también se produce fuera de la industria manufacturera. Puede ocurrir en el hogar durante la preparación de los alimentos, así como al comer fuera de casa. Las comidas para el miembro de la familia con alergia deben prepararse primero, taparse y retirarse de la zona donde se cocina. Después puede prepararse la comida para las demás personas que viven en la casa. Los alimentos deben prepararse en un ambiente limpio, con los utensilios, las superficies de la cocina y el equipo para cocinar limpios. Las personas con alergias alimentarias se encuentran especialmente en riesgo cuando salen a comer fuera, porque a los restaurantes no se les exige una lista de ingredientes y los camareros no están bien informados sobre los ingredientes de los platos. El contacto cruzado es frecuente, como cuando se utiliza la misma parrilla para hacer una hamburguesa con queso y para hacer una hamburguesa sencilla, o si se fríen patatas en la misma sartén que se ha utilizado para cocinar gambas con coco. Pueden utilizarse las mismas pinzas para montar una ensalada verde y para montar una ensalada con nueces. Se considera que algunos restaurantes suponen un mayor riesgo para las personas con ciertas alergias alimentarias. Por ejemplo, para las personas con alergia a los cacahuetes, los frutos secos o la soja, los restaurantes asiáticos pueden suponer un mayor riesgo, porque estos alimentos se utilizan mucho en este tipo de cocina, y el equipo y los utensilios para cocinar no se lavan con frecuencia entre las preparaciones de diferentes platos. Otro ejemplo podría ser un restaurante de marisco para las personas con alergia al pescado. El contacto cruzado puede ser un riesgo aunque se pida un plato sin pescado. Además, las personas sensibles se han expuesto a través de la inhalación de los vapores de la cocción [14]. Hay que enseñar a los consumidores a hablar directamente con el servicio o con el gerente del restaurante para preguntar sobre los ingredientes y el riesgo de contacto cruzado. Deben tener la seguridad de que el personal del restaurante entiende la gravedad de su alergia alimentaria y sabe preparar una comida segura, y deben estar dispuestos a irse del restaurante si no están convencidos de que puedan prepararles una comida segura.

Recursos

Más allá de la lectura de las etiquetas, las familias deben aprender a manejar la alergia alimentaria en todos los aspectos de la vida diaria. El Consortium of Food Allergy Research (CoFAR) ha desarrollado un amplio programa de educación para la alergia alimentaria, que ha sido validado con los padres en un estudio longitudinal y tiene altos índices de satisfacción y eficacia [15]. El programa contiene hojas informativas sobre diversos trastornos alérgicos alimentarios y folletos sobre cómo evitar los alérgenos y sobre numerosos temas de manejo de la alergia alimentaria para los pacientes, como comer en restaurantes, evitar el contacto cruzado, cocinar sin alérgenos, manejo de las alergias alimentarias en los colegios y en los campamentos, introducción de alimentos en los niños con alergias, nutrición, lectura de etiquetas, prevención de la alergia alimentaria y más. El sitio web también contiene un vídeo de 8 min sobre el manejo de la alergia alimentaria. Estos excelentes materiales educativos para los pacientes son gratuitos y pueden descargarse en www.cofargroup.org.

La Food Allergy Research & Education o FARE (www.foodallergy.org) es una organización sin ánimo de lucro cuya misión es aumentar la conciencia pública, realizar actividades de promoción y educación, y avanzar en la investigación en nombre de los afectados por las alergias alimentarias y la anafilaxia. Su consejo asesor médico asegura la exactitud de la información proporcionada. La FARE es un recurso valioso para los pacientes con alergias alimentarias y sus familias, y proporciona una gran cantidad de información y recursos, como conferencias, boletines de noticias, recetas, libros de cocina, vídeos y DVD que comprenden un amplio programa de educación escolar sobre la alergia alimentaria. Este programa es un recurso multimedia para el personal de enfermería y los administradores de los colegios para llevar a cabo la capacitación en el servicio sobre cómo manejar con seguridad y eficacia las alergias alimentarias y la anafilaxia en el entorno escolar.

Nutrición

Hay que determinar las necesidades nutricionales de cada individuo e idear un plan para satisfacer esas necesidades dentro del contexto de una dieta sin alérgenos. En general, no hay buenas evidencias que describan las necesidades nutricionales modificadas de las personas con alergias alimentarias en comparación con personas iguales sin alergia. Una excepción son los pacientes con dermatitis atópica grave, en los que pueden aumentar sus necesidades de energía y proteínas debido a las pérdidas a través de la barrera cutánea alterada y a la energía necesaria para la reparación [16,17]. Otras alteraciones de los estados nutricionales, como el aumento de las necesidades de proteínas en las personas cuya alergia alimentaria contribuye a una enteropatía con pérdida de proteínas, pueden ser más evidentes. Sin embargo, las personas con alergias alimentarias en general tienen mayor riesgo nutricional, debido principalmente a las restricciones de la dieta.

Ingestas dietéticas de referencia

La Food and Nutrition Board of the National Academy of Science establece las *ingestas dietéticas de referencia* o IDR. Las IDR contienen cuatro valores de referencia basados en los distintos nutrientes: necesidad media estimada (NME), aportes dietéticos recomendados (ADR), ingestión adecuada (IA) e ingesta máxima tolerable (IMT). Las IDR se establecen para las vitaminas, los minerales, la energía y los macronutrientes, como la grasa de la dieta, los ácidos grasos, las proteínas, los aminoácidos, los hidratos de carbono, los azúcares y la fibra dietética, y proporcionan valores de referencia de la ingesta de nutrientes que no solo previenen las deficiencias nutricionales, sino que también reducen el riesgo de enfermedades crónicas, como la osteoporosis, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares.

Aportes dietéticos recomendados

El ADR es la cantidad promedio de nutrientes ingeridos en la dieta suficiente para satisfacer las necesidades de nutrientes de casi todos los individuos sanos (97-98%) en una etapa de la vida determinada y según su sexo [18].

Ingestión adecuada

La IA es la cantidad de ingesta promedio diaria recomendada, que se supone que es adecuada, basada en aproximaciones observadas o determinadas experimentalmente o en las estimaciones de la ingestión de nutrientes por parte de un grupo (o grupos) de personas aparentemente sanas. La IA se utiliza cuando no pueden determinarse los ADR y cuando no se dispone de evidencias científicas suficientes para calcular la NME. La IA se ha fijado en un valor pensado para cumplir o superar las necesidades de prácticamente todos los miembros de un grupo del mismo sexo y en una etapa determinada de la vida. Por lo tanto, en las personas que se evalúan, si la ingesta dietética por lo general cumple o supera la IA, puede llegarse a la conclusión de que es adecuada. Por otro lado, si la ingesta está habitualmente por debajo de la IA, no puede determinarse la prevalencia de la deficiencia, ya que la IA se establece para cumplir o *superar* las necesidades de la mayoría de las personas [18,19].

Ingesta máxima tolerable

La IMT es el valor más alto de la ingestión de nutrientes promedio diaria que es probable que no represente ningún riesgo de efectos adversos para la salud en casi todos los individuos de la población general. Cuando la ingesta aumenta por encima de la IMT, también aumenta el riesgo potencial de efectos adversos [18].

Necesidad media estimada

La NME es el valor promedio de la ingesta diaria de nutrientes estimado para satisfacer las necesidades de la mitad de los individuos sanos de un grupo de personas del mismo sexo en una etapa de la vida determinada. La NME supera los requisitos de la mitad del grupo y cae por debajo de los requisitos de la otra mitad, ya que la NME es, en realidad, el requisito de la mediana en lugar de la media [18,19].

La necesidad estimada de energía (NEE), que se define más adelante, es un valor de referencia que se utiliza específicamente para las necesidades de energía.

Energía

La NEE es la ingesta media de energía en la dieta que se prevé que mantiene el equilibrio energético en un adulto sano según la edad, el sexo, el peso, la altura y la actividad física consistente con una buena salud. En los niños y las mujeres embarazadas o en período de lactancia, la NEE comprende las necesidades asociadas a los depósitos tisulares o a la secreción de leche en proporciones compatibles con una buena salud. No se han establecido los ADR para la energía, porque puede esperarse que la ingesta de energía superior a la NEE produzca un aumento de peso excesivo. La NEE puede calcularse usando las ecuaciones que se proporcionan en los informes de las IDR, que pueden encontrarse en www.nap.edu.

En las personas con alergia alimentaria, las dietas muy restrictivas y tediosas pueden contribuir a la ingesta inadecuada de energía. Además, algunos trastornos alérgicos alimentarios, como los trastornos digestivos eosinófilos, pueden afectar negativamente al apetito o contribuir a la saciedad temprana y, por lo tanto, afectar a la ingesta adecuada de energía [20,21].

En la dieta, la energía se proporciona a través de tres clases principales de sustratos o macronutrientes, que son las proteínas, los hidratos de carbono y las grasas. El alcohol, otra fuente de energía de la dieta, no se aborda aquí.

Proteínas

Muchos alimentos que suelen ser alérgenos también son excelentes fuentes de proteínas: la leche, el huevo, la soja, el pescado, los cacahuetes y los frutos secos. Las dietas deben planificarse cuidadosamente para satisfacer las necesidades proteicas cuando se eliminan las fuentes de proteínas de alta calidad. La Food and Nutrition Board ha establecido el rango aceptable de distribución de macronutrientes (RADM) para las proteínas (y todos los macronutrientes), que se proporciona en la tabla 39.2. Un RADM se define como «un rango de ingestas de una fuente de energía particular que se asocia a un menor riesgo de enfermedad crónica, a la vez que proporciona un consumo adecuado de nutrientes esenciales» [18]. Las necesidades de proteínas en la dieta también pueden estimarse utilizando las IDR, que

pueden encontrarse en la tabla 39.3.

Tabla 39.2

Rango aceptable de distribución de macronutrientes[a].

Edad	Hidratos de carbono	Proteínas	Grasas	AGE ω-3	AGE ω-6
Niños					
1-3 años	45-65	5-20	30-40	0,6-1,2	5-10
4-18 años	45-65	10-30	25-35	0,6-1,2	5-10
Adultos	45-65	10-35	20-35	0,6-1,2	5-10

Fuente: Ingestas dietéticas de referencia para la energía, los hidratos de carbono, la fibra, las grasas, los ácidos grasos, el colesterol, las proteínas y los aminoácidos (2002/2005). El informe completo está disponible en www.nap.edu.

ADR, aportes dietéticos recomendados; AGE, ácido graso esencial; IA, ingestión adecuada; RADM, rango aceptable de distribución de macronutrientes.

En los lactantes no se ha establecido el RADM debido a la escasez de datos sobre los efectos adversos de la ingesta excesiva, pero se han establecido los ADR o la IA para estos nutrientes.

[a] RADM es el rango de ingesta de una fuente de energía en particular, expresado como un porcentaje de la ingesta calórica total, que se asocia a un menor riesgo de enfermedad crónica a la vez que proporciona la ingesta de nutrientes esenciales.

Tabla 39.3

Ingestas dietéticas de referencia para las proteínas de la dieta.

Edad/etapa de la vida (grupo)	ADR (g/kg de peso corporal/día)
Lactantes	
0-6 meses	1,5[a]
7-12 meses	1,5
Niños	
1-3 años	1,1
4-13 años	0,95
14-18 años	0,85
Adultos	
18 años	0,8
Embarazo	1,1
Lactancia	1,1

Fuente: Ingestas dietéticas de referencia para la energía, los hidratos de carbono, la fibra, las grasas, los ácidos grasos, el colesterol, las proteínas y los aminoácidos (2002/2005). El informe completo está disponible en www.nap.edu.

[a] Ingesta adecuada.

Para evaluar si las proteínas de la dieta son adecuadas, es necesario considerar su calidad y su cantidad, así como la ingestión total de energía, ya que las recomendaciones de proteínas dietéticas se basan en la suposición de que la ingesta de energía es adecuada [18]. Los aminoácidos que se liberan de las proteínas de la dieta se oxidan para producir energía, se incorporan en las proteínas del organismo o se utilizan para formar otros compuestos que contienen nitrógeno. Existe una relación entre las necesidades energéticas y las necesidades de proteínas. Si la ingesta de energía es insuficiente, los aminoácidos libres se oxidan para producir energía, por lo que quedan menos aminoácidos disponibles para las rutas anabólicas y sintéticas [22].

La calidad de las proteínas de la dieta también afecta al equilibrio del nitrógeno. Las proteínas se componen de aminoácidos, y los aminoácidos que no pueden biosintetizarse a través de las rutas enzimáticas se denominan indispensables. Estos aminoácidos indispensables (AAI) deben proporcionarse con la dieta. Se estima que un 65-70% de las proteínas necesarias deben tener un alto valor biológico, es decir, deben contener una dotación completa de todos los AAI. Los productos de origen animal se consideran proteínas de alto valor biológico, pero no son necesarios para proporcionar proteínas óptimas. La mayoría de las fuentes alternativas procedentes de los vegetales, las legumbres, los cereales, los frutos secos, las semillas y las verduras no contienen una dotación completa de AAI, y generalmente tienen un menor contenido de proteínas y uno o más aminoácidos, por lo que es necesaria una mayor planificación de la dieta. Hay que asegurarse de que se consume una mezcla de alimentos de origen vegetal a lo largo del día para proporcionar los aminoácidos complementarios necesarios.

Grasas

Las grasas de la dieta proporcionan energía y actúan como portadores para la absorción de vitaminas liposolubles. También son necesarias las grasas adecuadas en la dieta para obtener los ácidos grasos que se consideran esenciales para la salud humana. Mientras que demasiada grasa puede afectar negativamente a la salud, una cierta cantidad de grasa es fundamental. El tipo de grasa, así como la cantidad total de grasa consumida, determinarán si la ingesta de grasa es adecuada y saludable.

En la tabla 39.2 se proporciona el RADM de la grasa de la dieta como un porcentaje de la ingesta total de energía. No se ha establecido un RADM para los lactantes, pero la IA de grasa total para los lactantes de 0-6 meses de edad es de 31 g/día y para los de 7-12 meses de edad es de 30 g/día, y pueden encontrarse en la tabla 39.4 [18]. Las ingestas por debajo del 20% del consumo calórico total aumentan el riesgo de dietas hipocalóricas, con deficiencias de vitamina E y de ácidos grasos esenciales (AGE), y una ingestión superior al 35% no es recomendable (excepto en niños menores de 3 años), porque puede aumentar el consumo de grasas saturadas y de calorías.

Tabla 39.4

Ingestas dietéticas de referencia para las grasas de la dieta y los AGE en los lactantes.

Edad	IA de AGE ω-3 (g/día)	IA de AGE ω-6 (g/día)	IA de grasas totales (g/día)
Lactantes			
0-6 meses	0,5	4,4	31
7-12 meses	0,5	4,6	30

Fuente: Ingestas dietéticas de referencia para la energía, los hidratos de carbono, la fibra, las grasas, los

ácidos grasos, el colesterol, las proteínas y los aminoácidos (2002/2005). El informe completo está disponible en www.nap.edu.

AGE, ácido graso esencial; IA, ingesta adecuada.

Las grasas de la dieta están presentes en gran parte en forma de triacilglicerol (triglicéridos), que consta de tres ácidos grasos y una molécula de glicerol. Los ácidos grasos pueden ser saturados, poliinsaturados, monoinsaturados o estar presentes como ácidos grasos trans. Aunque algunos ácidos grasos trans se producen de forma natural, en su mayoría están presentes en los alimentos en los aceites hidrogenados de las margarinas, las galletas, los pasteles, las galletas saladas y otros aperitivos. Los ácidos grasos saturados se encuentran en los productos lácteos enteros, las carnes grasas y los aceites tropicales, como el aceite de coco y el de semilla de palma. Las personas deben consumir predominantemente fuentes de grasas poliinsaturadas y monoinsaturadas, porque los ácidos grasos saturados y trans no tienen una función necesaria en la dieta.

Los ácidos grasos insaturados pueden tener uno (monoinsaturados o MUFA) o más (poliinsaturados o PUFA) enlaces dobles en la cadena de carbono. Los PUFA se clasifican más según la ubicación del primer enlace doble. Las células humanas pueden introducir dobles enlaces en todas las posiciones de la cadena de los ácidos grasos, excepto en las posiciones ω-3 (n-3) y ω-6 (n-6), por lo que el n-3 ácido α-linolénico (ALA) y el n-6 ácido linoleico (AL) se consideran esenciales y deben proporcionarse a través de la dieta. Los AGE se metabolizan a sus metabolitos de cadena larga, el ácido araquidónico y el ácido dihomo-g-linolénico a partir del AL, y el ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico a partir del ALA. Estos metabolitos de cadena larga forman precursores de las prostaglandinas respectivas, tromboxanos y leucotrienos, que regulan un gran número de funciones vitales del organismo, como la presión arterial, la coagulación de la sangre, las concentraciones sanguíneas de lípidos, la respuesta inmunitaria, y la respuesta inflamatoria frente a las lesiones y las infecciones [22,23].

La deficiencia de AGE es infrecuente y el reto para todas las personas, también para las que tienen alergias alimentarias, es encontrar un equilibrio saludable entre los dos AGE. Ha habido un creciente interés en los ácidos grasos n-3, porque varias líneas de investigación han indicado que una proporción alta de ácidos grasos n-6 a n-3 puede contribuir a varias enfermedades crónicas [24]. Generalmente, el AL o ácido graso n-6 se proporciona de forma abundante en la dieta y se encuentra en una amplia variedad de aceites vegetales, como los aceites de cártamo, de girasol, de soja, de semilla de uva y de maíz. El ALA es menos abundante y tiende a proceder de alimentos que suelen ser alérgenos. Las fuentes dietéticas que proporcionan el 10% o más de los ADR/IA para el ALA o los ácidos grasos n-3 son el pescado, los aceites de pescado, el aceite de colza, el aceite de soja, las semillas de lino, las semillas de calabaza, las nueces y el germen de trigo [22].

El FNB ha establecido el RADM de las grasas y los AGE de la dieta para los individuos de 1 año de edad y mayores, y puede encontrarse en la tabla 39.2.

No se ha determinado el RADM de las grasas o los AGE de la dieta para los niños de hasta 12 meses de edad, pero se ha determinado la IA para satisfacer las necesidades del desarrollo neuronal y del crecimiento, y se puede encontrar en la tabla 39.3 [18]. La IA para los AGE, que varía según el grupo de edad y el sexo, así como durante el embarazo y la lactancia, se puede encontrar en los informes de las IDR en www.nap.edu [18].

La grasa de la dieta es una importante fuente de energía, se encarga del transporte de las vitaminas liposolubles y proporciona los dos ácidos grasos que son esenciales en la dieta humana. El mantenimiento de un equilibrio saludable de las grasas de la dieta, que comprenden los ácidos grasos n-3 y n-6, puede suponer un reto para los que tienen alergias alimentarias, porque las fuentes principales de ácidos grasos n-3 proceden de alimentos que suelen ser alérgenos. En las personas con alergias alimentarias, y especialmente en los niños con alergias alimentarias, la ingestión adecuada de grasa puede verse comprometida debido a las restricciones de la dieta. Puede ser necesario añadir aceites vegetales a las dietas restringidas en alérgenos para satisfacer las necesidades de grasas y de AGE. La cantidad necesaria y la clase de aceite deben individualizarse dependiendo de la ingesta dietética actual y del grado y el tipo de restricciones de la dieta.

Hidratos de carbono

Los hidratos de carbono constituyen las fuentes de energía restantes y son un aporte importante de numerosos micronutrientes. El RADM de los hidratos de carbono está entre el 45 y el 65% de la ingesta calórica total [18]. El ADR se basa en la función de los hidratos de carbono como la principal fuente de energía para el cerebro y se ha fijado en 130 g/día para los niños de 1 año de edad o más y los adultos. La IA que se ha establecido para los lactantes de 0-6 meses y de 7-12 meses es de 60 y 95 g de hidratos de carbono al día, respectivamente [18]. Los cereales, las frutas y las verduras proporcionan los hidratos de carbono de la dieta. Los alimentos con azúcares añadidos también contribuyen a los hidratos de carbono y aportan más energía, pero tienen pocos beneficios nutricionales adicionales y deben limitarse a no más del 25% de la ingesta total de energía [18]. El consumo adecuado de hidratos de carbono previene la cetosis y la ingestión excesiva de grasas en la dieta, a la vez que contribuye a la IA de la fibra dietética. Para las personas con alergia a los cereales puede ser especialmente difícil ingerir suficientes hidratos de carbono y fibra dietética.

Micronutrientes

La variedad de la dieta contribuye a que todos los nutrientes proporcionados sean adecuados. Cuando se elimina un grupo de alimentos, muchos de los nutrientes que aporta ese grupo deben proporcionarse a través de otras fuentes dietéticas. Aunque es importante asegurar una ingesta adecuada de

todos los nutrientes esenciales, ciertos nutrientes tienen más riesgo de ser insuficientes en función del alérgeno alimentario. En la tabla 39.6 se enumeran los nutrientes específicos que aportan un alimento o un grupo de alimentos. Hay que hacer una evaluación, como mínimo, a los pacientes que han eliminado alimentos de su dieta para adecuar los nutrientes perdidos a la dieta de eliminación. En las tablas 39.7 y 39.8 se proponen fuentes dietéticas alternativas de estos nutrientes.

Cuando las modificaciones dietéticas no pueden satisfacer las necesidades de vitaminas, minerales y oligoelementos, pueden considerarse los suplementos adecuados. Los profesionales sanitarios deben ser conscientes de que los suplementos dietéticos pueden contener ingredientes alérgenos, y deben elegirse cuidadosamente teniendo en cuenta que sean seguros y evaluando el riesgo potencial de contacto cruzado durante la fabricación.

Nutrición pediátrica

Está justificado prestar una atención especial al estado nutricional de los niños con alergias alimentarias, porque estas alergias y las alergias a múltiples alimentos son más frecuentes en la población pediátrica. Salman et al. revisaron la ingesta de nutrientes en niños con alergias alimentarias y observaron que no se proporcionaban cantidades suficientes de varios de ellos, como el calcio, la vitamina D, la vitamina E, el hierro y el cinc [25]. Existen numerosos informes sobre el retraso del crecimiento en niños con alergia a la leche o con alergia a múltiples alimentos [26-28]. Christie et al. observaron que los niños con alergia a la leche de vaca (ALV) o con alergia a dos o más alimentos eran más bajos, según los percentiles de la altura en función de la edad, que los que no tenían alergia o tenían alergia solo a un alimento. Además, los niños con ALV o alergia a múltiples alimentos consumían menos calcio en la dieta que las cantidades recomendadas específicas para su edad y sexo en comparación con los niños sin ALV y/o alergia a un alimento. [26]. Se ha observado que, en general, la frecuencia de la deficiencia de vitamina D en los niños de EE. UU. y otros países desarrollados ha aumentado durante los últimos 30 años [29,30]. Además, se ha demostrado que los niños con dietas sin leche ingieren significativamente menos cantidades de energía, grasa, proteína, calcio y riboflavina [31].

Puesto que los niños con alergias alimentarias tienen más riesgo de deficiencias del crecimiento y de desnutrición, los médicos pueden necesitar evaluar a estos pacientes con más cuidado y derivarlos para que busquen asesoramiento nutricional en cuanto aparezcan los primeros signos de retraso del crecimiento, en lugar de tomar una postura de «esperar y ver». Las intervenciones dirigidas a satisfacer las necesidades nutricionales distintas de los niños son imprescindibles, porque una nutrición deficiente puede afectar negativamente al crecimiento y el desarrollo, y el asesoramiento nutricional puede mejorar significativamente la ingesta nutricional. En EE. UU., las Food Allergy Guidelines recomiendan la asesoría nutricional y un seguimiento

estricto del crecimiento en todos los niños con alergias alimentarias [3].

En la población pediátrica, el crecimiento es un indicador sensible de que se proporcionan la energía y las proteínas adecuadas. Las deficiencias de micronutrientes individuales no pueden reflejarse solo en el crecimiento, sobre todo a corto plazo, por lo que medir y evaluar el crecimiento es solo un aspecto del análisis de la nutrición. Además del crecimiento, deben tenerse en cuenta la evaluación física centrada en la nutrición, los índices bioquímicos, los diagnósticos clínicos y la ingesta dietética, que comprende la frecuencia, la cantidad y el tipo de alimentación, las alergias y las intolerancias, las aversiones y las preferencias alimentarias, el uso de fórmulas suplementarias, los suplementos dietéticos y los fármacos, para evaluar la nutrición.

Generalmente, los pediatras siguen el crecimiento de un paciente desde el nacimiento y, por lo tanto, tienen la mejor información sobre los patrones de crecimiento del niño. El peso actual de un niño da una imagen incompleta, debe compararse con los patrones de referencia, así como con los patrones de crecimiento típicos de ese niño. Trazar los antecedentes del peso de un niño en la gráfica de crecimiento adecuada proporciona una forma de evaluar la velocidad de crecimiento individual y de comparar el crecimiento de ese niño con una población de referencia sana. En EE. UU., hay dos grupos de curvas de crecimiento disponibles. Las gráficas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) describen a los niños criados en condiciones ambientales y sanitarias óptimas, y comprenden la lactancia materna 100% hasta los 12 meses de edad y la lactancia materna exclusiva o predominante hasta los 4 meses de edad. Las gráficas de los Centers for Disease Control (CDC) son una referencia del crecimiento, no una norma, y describen el crecimiento de los niños en EE. UU. durante un período específico de tiempo (1963-1994). En EE. UU., los CDC recomiendan que los médicos utilicen las gráficas de crecimiento internacionales de la OMS de 2006, en lugar de las gráficas de crecimiento de los CDC, en los niños menores de 24 meses (disponibles en https://www.cdc.gov/growthcharts) [32]. Los percentiles 2,3.° y 97,7.° (o ± 2 desviaciones estándar) se utilizan en las gráficas de la OMS para detectar el crecimiento anormal o no saludable. Las gráficas de crecimiento de los CDC deben utilizarse para los niños de 2-19 años de edad, y se usan los percentiles 5 y 95 para detectar el crecimiento anormal o no saludable, aunque también se utilizan otros criterios de detección para evaluar el sobrepeso. La recomendación de utilizar las gráficas de crecimiento internacionales de la OMS de 2006 para los niños menores de 24 meses se basa en varias consideraciones, que comprenden el reconocimiento de que la lactancia materna es la norma recomendada para la alimentación de los lactantes. En el Reino Unido, el UK Department of Health ha recomendado el uso de los patrones de crecimiento de la OMS para los niños de 2 semanas a 5 años en combinación con las gráficas del peso al nacer del Reino Unido [32].

El crecimiento físico es un indicador importante de que la salud y la nutrición son adecuadas en los lactantes y en los niños. Los médicos deben saber interpretar el crecimiento en estas gráficas. Deben ser conscientes de

que los lactantes sanos que se alimentan con leche materna normalmente aumentan de peso más deprisa que los lactantes alimentados con fórmulas durante los primeros 3 meses de vida. Esto se refleja en la curva de crecimiento de la OMS, por lo que puede parecer que un lactante alimentado con una fórmula tiene retraso del crecimiento en esta etapa. Por otro lado, los lactantes sanos alimentados con leche materna ganan peso más despacio durante los 3-18 meses de edad, por lo que mantienen sus percentiles en las curvas de crecimiento en las gráficas de la OMS, pero los porcentajes disminuyen en las gráficas de los CDC. Este es un patrón normal de crecimiento para los lactantes alimentados con leche materna, pero algunos niños estadounidenses se identificarán como de bajo peso cuando se utilicen las gráficas de la OMS. Esto es importante para evitar el sobrediagnóstico de bajo peso, que puede someter a las familias a intervenciones innecesarias (como el destete o los suplementos alimentarios), estrés y daños potenciales de la relación entre los padres y el hijo con relación a la alimentación [32].

El peso es la medida más sensible de la ingesta adecuada de energía, y se ve afectado antes y en mayor medida que la estatura por las deficiencias dietéticas, pero la estatura puede retrasarse debido a la insuficiencia de proteínas en la dieta o a los déficits de energía crónicos. En los niños menores de 2 años, debe medirse la longitud en decúbito supino y se representa en la curva de crecimiento de la OMS. En los niños de 2 años de edad o más, se mide la altura estando de pie y se traza en la curva de crecimiento de los CDC para los niños de 2-20 años de edad. La longitud en posición supina es en realidad mayor que la altura estando de pie; por lo tanto, si un niño se mide de pie, pero se representa en la gráfica de crecimiento equivocada, parecerá más bajo. Es imprescindible que las medidas sean precisas para que estas herramientas de evaluación sean útiles. En un estudio de intervención aleatorizado, controlado, de 878 niños, en 55 centros pediátricos, la exactitud de las medidas de crecimiento registradas fue solo del 30% [33]. El índice de masa corporal (IMC), que se define como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros, puede usarse después de los 2 años de edad en las curvas de crecimiento de los CDC y es útil porque tiene en cuenta el peso para la estatura. Los CDC definen el bajo peso en los niños como un IMC de menos del percentil 5.°. Se considera que los niños tienen sobrepeso cuando su IMC está entre el percentil 85.° y el 94.°, y que son obesos cuando su IMC es mayor que el percentil 95.° [34].

Una pegunta frecuente es cuándo derivar a un paciente a un dietista certificado para una evaluación nutricional. Las consecuencias de una nutrición inadecuada debido a las dietas restringidas en alérgenos en la población pediátrica justifican una vigilancia más estrecha del crecimiento por los pediatras, ya que esta población está en mayor riesgo de retraso del crecimiento, que se puede corregir con una intervención dietética. No se esperan cambios significativos de la velocidad de crecimiento, ya que el desarrollo normal generalmente sigue aumentos previsibles de la altura y el peso. Los efectos de la desnutrición crónica en los niños afectan no solo al

crecimiento, sino que también comprenden una disminución del rendimiento escolar, retraso de la edad ósea y una mayor sensibilidad a las infecciones [18]. La desnutrición crónica (energía, proteínas y ácidos grasos esenciales) y la carencia de micronutrientes (vitamina C, α-tocoferol, β-caroteno, cinc y selenio) pueden alterar la reparación de la piel en los niños con dermatitis atópica [17,35,36]. Los niños deben derivarse cuando se hace el diagnóstico de cualquier alergia alimentaria, pero, sobre todo, al iniciar una dieta de evitación sin leche o trigo o cuando se eliminan dos o más alimentos. En EE. UU., las Food Allergy Guidelines recomiendan la asesoría nutricional y un control estricto del crecimiento para todos los niños con alergia alimentaria [3].

Por último, aunque la población pediátrica tiene necesidades nutricionales específicas relacionadas con el crecimiento y el desarrollo adecuados, cualquier persona que sigue una dieta de eliminación a largo plazo se beneficiará del asesoramiento nutricional con visitas de seguimiento programadas para evaluar la ingesta y garantizar una nutrición adecuada y la eliminación completa de los alérgenos.

Alérgenos alimentarios

Como se ha mencionado anteriormente, ocho alimentos son responsables del 90% de todos los trastornos alérgicos alimentarios en todo el mundo [5]. Estos alimentos son la leche, el huevo, la soja, el trigo, los cacahuetes, los frutos secos, el pescado y el marisco. En los adultos, los alérgenos más frecuentes son los cacahuetes, los frutos secos, el pescado y el marisco, mientras que en los niños son la leche, el huevo, la soja, el trigo y los cacahuetes. Hay un gran porcentaje de niños que desarrollan tolerancia clínica a la leche, el huevo, el trigo y la soja durante la infancia.

Proteína de la leche de vaca

Generalmente, la alergia a la proteína de la leche de vaca (ALV) comienza en la infancia y afecta aproximadamente al 2-5,9% de la población infantil [37]. Los pacientes con ALV pueden desarrollar síntomas digestivos (el 32-60% de los casos), síntomas cutáneos (el 5-90% de los casos) y anafilaxia (el 0,8-9% de los casos). La ALV es responsable hasta de un 13% de la anafilaxia alimentaria mortal [38]. Afecta predominantemente a la población pediátrica. Aunque los estudios previos indicaban que la ALV generalmente se resuelve a los 5 años de edad, según las investigaciones más recientes, la tolerancia a la leche de vaca puede no adquirirse hasta mucho más tarde. Esto puede extender el período de tiempo que el paciente está en riesgo de desnutrición debido a la evitación de la leche. Sin embargo, aproximadamente el 80% de los niños con ALV desarrollarán tolerancia clínica a los 16 años de edad [39].

Para los lactantes con ALV alimentados con leche materna, puede ser beneficioso eliminar la proteína de la leche en la dieta de la madre, ya que en

la leche materna pueden encontrarse proteínas inmunológicamente reconocibles de la dieta [40,41]. La American Academy of Pediatrics (AAP) también aconseja la administración de suplementos de vitamina D (400 UI) poco después del nacimiento para todos los lactantes alimentados con leche materna y para los lactantes que toman menos de 900 g de fórmula al día [37]. Más del 90% de los niños con ALV toleran las fórmulas para lactantes a base de proteínas de leche muy hidrolizadas, y para los que siguen teniendo síntomas puede estar justificada una fórmula a base de aminoácidos. Las fórmulas muy hidrolizadas y las fórmulas a base de aminoácidos se han considerado hipoalérgenas [40]. Para que una fórmula se considere hipoalérgena, los estudios preclínicos deben demostrar con un intervalo de confianza al 95% que el 90% de los lactantes con ALV documentada no reaccionará con síntomas definidos a la fórmula en condiciones doble ciegas, controladas con placebo [40]. Las fórmulas de soja pueden ser una alternativa a las fórmulas con leche de vaca, aunque no son hipoalérgenas. Muchos lactantes (85-90%) con ALV asociada a la IgE pueden tolerar las fórmulas de soja, y los lactantes que no muestran hipersensibilidad a la soja cuando se introduce inicialmente suelen seguir tolerándola muy bien [40]. La AAP indica que las fórmulas de soja pueden ser adecuadas para los lactantes con ALV mediada por IgE, especialmente después de los 6 meses de edad [37]. Para los lactantes con alergia a la proteína de la leche no mediada por IgE, como el síndrome de proctocolitis o de enterocolitis, la prevalencia de la hipersensibilidad tanto a la soja como a la leche puede ser mayor, por lo que una fórmula hipoalérgena sería, por lo tanto, la primera recomendación [40]. La World Allergy Organization (WAO) ha elaborado directrices para el Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) [37]. Estas directrices recomiendan fórmulas sustitutivas para los niños con ALV que no se alimentan exclusivamente con leche materna en función de los síntomas que presentan y/o del trastorno alérgico alimentario específico diagnosticado. Las directrices del DRACMA se proporcionan en la tabla 39.5 [37]. Las fórmulas de leche de vaca parcialmente hidrolizadas no se consideran hipoalérgenas y no son una opción adecuada para los lactantes con ALV. Además, la leche de otros mamíferos, como la de cabra o la de oveja, no son adecuadas, porque hasta el 92% de los individuos con ALV también reaccionan a la leche de estos mamíferos [40].

Tabla 39.5

Fórmulas recomendadas por el DRACMA para los lactantes con alergia a la leche de vaca.

Síntomas o trastorno alérgico	Primera fórmula recomendada	Segunda fórmula recomendada	Tercera fórmula recomendada
Bajo riesgo de anafilaxia	Caseína muy hidrolizada	Basada en aminoácidos	Soja
Alto riesgo de anafilaxia	Basada en aminoácidos	Caseína muy hidrolizada	Soja
No IgE (SECPPA o proctocolitis)	Caseína muy hidrolizada	Basada en aminoácidos	–
Esofagitis eosinófila	Basada en aminoácidos	–	–
Síndrome de Heiner	Basada en aminoácidos	Caseína muy hidrolizada	Soja

DRACMA, Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy; SECPPA, síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias.

La transición de un lactante de una fórmula completa a un producto lácteo generalmente se realiza alrededor del año de edad o, idealmente, cuando al menos dos tercios de la ingesta calórica diaria total provienen de una dieta variada de alimentos sólidos, ya que una amplia variedad de alimentos contribuirá a que los micronutrientes sean adecuados. En los niños con alergia a la leche deben considerarse otros criterios, ya que las fuentes de leche alternativas (de soja, arroz, avena, almendras, coco, cáñamo) no pueden proporcionar los nutrientes necesarios, aunque estén enriquecidas. Por otra parte, algunos niños con alergias a múltiples alimentos no pueden seguir una dieta variada. Si se tolera la soja, la leche de soja enriquecida puede ser una alternativa apropiada, y proporciona calcio, vitamina D y proteínas. Para los niños con alergia a la leche y a la soja, otras bebidas enriquecidas alternativas pueden proporcionar calcio y vitamina D, pero pueden ser muy bajas en proteínas, grasas y otros nutrientes. Las directrices del DRACMA recomiendan continuar con la leche materna (con suplementos de calcio materno) o una fórmula de sustitución hasta los 2 años de edad para satisfacer las necesidades nutricionales [37].

El impacto nutricional de una alergia a la leche es grande, porque la leche es una excelente fuente de proteínas, calcio, vitamina D, fósforo, vitamina A, vitamina B_{12} y riboflavina. Además, la leche de vaca no solo es una buena fuente de calcio y vitamina D, sino que es la fuente principal, así como un contribuyente importante de la proteína en la dieta de los niños. La proteína de la leche también es un ingrediente de muchos productos alimenticios elaborados, por lo que las personas con alergia a la leche también tienen cargas sociales y de conveniencia. En la tabla 39.6 se enumeran los nutrientes que aporta la leche de vaca a la dieta. En las tablas 39.7 y 39.8 pueden encontrarse posibles fuentes dietéticas alternativas para estos nutrientes.

Tabla 39.6

Contenido de nutrientes de los alimentos que suelen ser alérgenos.

Alimentos alérgenos	Nutrientes
Leche	Proteína, grasa (para los lactantes y los niños pequeños), vitamina A, vitamina D, riboflavina, ácido pantoténico, vitamina B_{12}, calcio
Huevo	Proteína, vitamina B_{12}, riboflavina, ácido pantoténico, biotina, selenio
Soja	Proteína, riboflavina, tiamina, fósforo, ácido fólico, calcio, magnesio, hierro, cinc, piridoxina
Trigo	Tiamina, riboflavina, niacina, hierro y ácido fólico (si está enriquecido)

Cacahuetes	Proteína, vitamina E, niacina, magnesio, manganeso

Tabla 39.7

Fuentes dietéticas de vitaminas.

Vitaminas	Fuentes dietéticas
Vitamina A	Retinol: hígado, yema de huevo, leche enriquecida, queso, mantequilla, margarina Caroteno: frutas y verduras de color naranja intenso, como albaricoque, cantalupo, papaya, melocotón, mango, zanahoria, calabaza, boniato, verduras de hoja verde (como espinacas, col rizada, berzas), brócoli, coles de Bruselas, coliflor, repollo
Vitamina D	Leche y zumo de naranja enriquecidos con vitamina D, bebidas lácteas alternativas enriquecidas (soja, arroz, avena, almendra, cáñamo, coco, etc.), hígado, pescado azul y aceites de hígado de pescado. Algunos cereales listos para comer y yogures también están enriquecidos, pero no todos
Vitamina E	Aceites vegetales poliinsaturados (girasol, cártamo, colza, maíz, oliva), nueces, semillas, verduras de hoja verde, germen de trigo
Biotina	Hígado, yema de huevo, verduras de hoja verde, cacahuetes
Tiamina	Carne de cerdo, granos y cereales integrales y enriquecidos, legumbres, patatas
Riboflavina	Leche y productos lácteos, algunas bebidas lácteas alternativas enriquecidas (soja, arroz, avena, almendra, cáñamo, coco), vísceras, granos y cereales integrales y enriquecidos
Niacina	Carne, pescado, aves, granos y cereales integrales y enriquecidos, nueces y legumbres
Piridoxina (B_6)	Pescado, vísceras, carne, patatas, plátanos, granos y cereales enriquecidos, garbanzos
Cianocobalamina (B_{12})	Productos de origen animal (carne, pescado, aves de corral, leche y productos lácteos, huevos), cereales enriquecidos, bebidas lácteas alternativas enriquecidas (soja, arroz, avena, almendra, cáñamo, coco)
Ácido fólico	Hígado, verduras de hoja verde, naranjas, legumbres, semillas, granos y cereales enriquecidos, germen de trigo
Ácido pantoténico	Huevo, carne, leche, brócoli, col, setas, batatas, aguacate, lentejas, granos integrales
Biotina	Hígado, huevo cocido, carne de cerdo, salmón, nueces, legumbres, levadura

Fuentes: Tomado de la referencia bibliográfica 16, Office of Dietary Supplements. National Institute of Health. Disponible en http://ods.od.nih.gov/, and United States Department of Agriculture's Nutrient Data Lab. Disponible en http://ndb.nal.usda.gov/.

Tabla 39.8

Fuentes dietéticas de minerales y oligoelementos.

Mineral u oligoelemento	Fuentes dietéticas
Calcio	Leche y productos lácteos, pescado con espinas, verduras de hoja verde, legumbres, almendras, zumo de naranja enriquecido con calcio, tofu enriquecido con calcio, bebidas lácteas alternativas enriquecidas con calcio (soja, arroz, avena, almendra, cáñamo, coco)
Hierro	Fuentes de hemo: carnes rojas, pescado, aves, marisco Fuentes de no hemo: frutas desecadas, legumbres, granos y cereales integrales y enriquecidos
Magnesio	Nueces, legumbres, cereales integrales, salvado de trigo y germen de trigo
Manganeso	Nueces, semillas, cereales integrales, germen de trigo, té
Selenio	Marisco, carne, huevos, semillas de girasol, nueces de Brasil, cereales integrales, vegetales (depende de la composición del suelo)
Cinc	Carne roja, marisco (especialmente ostras y también cangrejo, langosta), judías, germen de trigo

Fuentes: Tomado de la referencia bibliográfica 16, Office of Dietary Supplements. National Institute of Health. Disponible en http://ods.od.nih.gov/, and United States Department of Agriculture's Nutrient Data Lab. Disponible en http://ndb.nal.usda.gov/.

Productos horneados con leche y huevo

Hasta el 75% de los niños con ALV puede tolerar la leche cocida a altas temperaturas (en productos horneados) [42]. La tolerancia a la leche en productos horneados parece ser un marcador de la ALV mediada por IgE transitoria, mientras que la reactividad puede indicar un fenotipo más persistente. Los pacientes que toleran la leche en los productos horneados (lo que se ha demostrado mediante una provocación alimentaria oral supervisada por un médico) pueden incluir estos alimentos en su dieta; parece que esto puede acelerar el desarrollo de la tolerancia a la leche sin cocinar [42]. Además, esto puede mejorar la calidad nutricional de la dieta, que puede comprender una mayor gama de productos alimentarios que contienen leche cocinada. Del mismo modo, el 75% de las personas con alergia al huevo pueden tolerar los productos horneados que contienen huevo, y también pueden incluirse en las dietas de los que los toleran (como se ha demostrado mediante una provocación alimentaria oral supervisada por un médico) [1,43]. Hay que enseñar a los pacientes cómo añadir estos ingredientes a su dieta. Hay que tener precaución cuando se seleccionan productos horneados con estos ingredientes, ya que es fácil pasar por alto los ingredientes sin hornear, por ejemplo, en una galleta de helado o una magdalena que contiene leche cocida en la galleta o el pastel, pero leche cruda en el helado o en el glaseado. Además, algunos saborizantes se aplican tópicamente durante la fabricación después de que el producto haya sido horneado. Por ejemplo, una galleta salada de queso puede contener queso horneado dentro de la galleta o puede haberse rociado con un saborizante de queso (con un ingrediente con leche sin cocer) después de haber horneado el producto.

Alergia al trigo

Los pacientes con alergia al trigo deben evitar todos los productos que contienen trigo, por lo que se eliminan muchos productos elaborados y manufacturados. El trigo es un componente de la mayoría de los panes comerciales, los cereales, las pastas, las galletas, las galletas saladas y los pasteles. Las personas con alergia al trigo deben ser conscientes de que el almidón de trigo se usa habitualmente como un ingrediente menor en otros productos alimentarios comerciales, como condimentos y adobos, embutidos, sopas, salsa de soja, algunos productos desnatados o sin grasa, caramelos, regaliz y gominolas.

Nutricionalmente, el trigo aporta hidratos de carbono necesarios, la principal fuente de energía de la dieta, así como muchos micronutrientes, como tiamina, niacina, riboflavina, hierro y ácido fólico. El trigo integral también aporta fibra a la dieta. Generalmente, cuatro raciones de productos a base de trigo, como granos enteros y cereales enriquecidos o panes,

proporcionan más del 50% del ADR/IA de hidratos de carbono, hierro, tiamina, riboflavina y niacina a los niños de 1 año de edad y mayores y a los adultos, y son un fuente importante de vitamina B_6 y magnesio. La eliminación de los productos de trigo de la dieta puede tener un gran impacto en la nutrición, y hay que tener cuidado para ofrecer sucedáneos con cereales sin trigo integrales y enriquecidos. En la tabla 39.6 se enumeran los principales nutrientes que proporciona el trigo en la dieta. En las tablas 39.7 y 39.8 pueden encontrarse fuentes alternativas de estos nutrientes.

Existen muchas alternativas disponibles para los pacientes con alergia al trigo, como arroz, maíz, avena, cebada, trigo sarraceno, centeno, amaranto, mijo, sorgo y quinua. Las proteínas de los cereales pueden tener reacciones cruzadas, por lo que las pruebas intraepidérmicas para otros cereales también pueden ser positivas en las personas con alergia al trigo. Se ha informado de que el 20% de los individuos con alergia a un cereal pueden ser clínicamente reactivos a otro cereal; por lo tanto, el uso de estos productos debe individualizarse y debe basarse en la tolerancia determinada por el alergólogo del paciente o en los antecedentes dietéticos [44]. Si un paciente tolera otros cereales, estas harinas pueden mejorar la calidad nutricional, la variedad y la comodidad de la dieta sin trigo; estas harinas no solo están disponibles comercialmente, sino que ahora se elaboran muchos productos sin trigo (y sin gluten) con ellas. Muchos de los productos y de las harinas sin gluten no están bien enriquecidos, por lo que elegir los de cereales integrales o los más enriquecidos mejorará la calidad nutricional de la dieta y proporcionará mejores fuentes de hierro, tiamina, riboflavina, niacina y cinc.

Alergia al huevo

Generalmente, la alergia al huevo es transitoria y muchos niños desarrollan tolerancia a la proteína del huevo a los 3-5 años de edad [5,45]. Evitar el huevo requiere la misma diligencia que evitar la leche, puesto que el huevo es un ingrediente frecuente en los productos manufacturados. La proteína del huevo puede estar presente en pastas, guisos, productos horneados, helados, caramelos, bombones, piruletas y platos a base de carne, como albóndigas o pastel de carne. La clara de huevo y la cáscara también pueden utilizarse como agentes para clarificar en sopas, consomés, vinos, bebidas alcohólicas y bebidas de café.

Los huevos aportan proteínas, vitamina B_{12}, riboflavina, ácido pantoténico, biotina y selenio a la dieta. Muchos alimentos proporcionan los nutrientes que se encuentran en los huevos. Por lo general, los huevos de la dieta no representan un gran porcentaje de la ingesta diaria, por lo que sustituir los nutrientes perdidos puede ser más fácil para las personas alérgicas al huevo que para los alérgicos a la leche. En la tabla 39.6 se muestran los principales nutrientes que proporciona el huevo en la dieta, y en las tablas 39.7 y 39.8 pueden encontrarse las fuentes alternativas de estos nutrientes.

El huevo es un ingrediente frecuente de la dieta occidental y los pacientes

con alergia al huevo tienen que aprender la forma de sustituir el huevo en las recetas para poder seguir disfrutando de los alimentos tradicionales. Muchos sustitutos comerciales del huevo no son adecuados para las personas alérgicas, porque contienen proteína de huevo. Entre los folletos que se proporcionan en la página web de CoFAR hay uno sobre cómo sustituir los alérgenos frecuentes (leche, huevo, trigo) cuando se cocina en casa (www.cofargroup.org).

Alergia a la soja

La proteína de soja está presente en los alimentos que consumimos en diversas formas y puede encontrarse en una sorprendente variedad de productos, como productos horneados, cereales, galletas, conservas de atún y sopas, mantequilla de cacahuete baja en grasa, productos cárnicos precocinados, embutidos y perritos calientes. También puede encontrarse en muchos productos vegetarianos y suele ser la base de las proteínas vegetales hidrolizadas. Los estudios demuestran que la gran mayoría de las personas alérgicas a la soja toleran el aceite de soja y la lecitina de soja [9]. Es importante saber esto, porque el aceite de soja y la lecitina de soja se encuentran en muchos alimentos procesados, y evitar estos dos ingredientes derivados de la soja elimina una extensa lista de alimentos procesados o manufacturados que de otro modo podrían ser seguros. El aceite de soja altamente refinado está exento del etiquetado de alérgenos, pero la lecitina de soja no y, por lo tanto, el consumo de productos que contienen lecitina de soja con una declaración «contiene soja» puede ser seguro para muchos consumidores alérgicos a la soja. Sin embargo, los pacientes nunca deben asumir que un producto es seguro, y primero deben llamar al fabricante para averiguar si un producto contiene otros ingredientes de proteína de soja, especialmente si en la lista aparece un ingrediente con un término vago, como saborizante natural.

Aunque la soja contiene varios nutrientes vitales, como proteínas, tiamina, riboflavina, piridoxina, ácido fólico, calcio, fósforo, magnesio, hierro y cinc, en general no es un componente importante de la dieta, por lo que los nutrientes perdidos debido a la eliminación de la soja pueden reemplazarse fácilmente. Sin embargo, el resultado de eliminar muchos alimentos procesados que contienen soja como ingrediente tendrá un impacto sobre la variedad de productos disponibles para el consumo. En la tabla 39.6 se enumeran los principales nutrientes que proporciona la soja en la dieta, y en las tablas 39.7 y 39.8 pueden encontrase las fuentes alternativas de estos nutrientes.

Alergia a los cacahuetes

Los estudios recientes indican que la prevalencia de la alergia a los cacahuetes se ha duplicado en los niños menores de 5 años en la última

década [46]. Aunque la anafilaxia alimentaria puede estar causada por cualquier alérgeno alimentario, la causa más frecuente de la anafilaxia mortal es la ingestión de cacahuetes [3].

Los cacahuetes se han convertido en ingredientes populares en nuestros alimentos; sin embargo, es más fácil evitar los alimentos que contienen cacahuetes en la dieta occidental típica que los alimentos que contienen, por ejemplo, leche o trigo. Por otra parte, la evitación de los cacahuetes en la dieta no supone ningún riesgo nutricional específico, siempre que el resto de la dieta sea variada, aunque los cacahuetes son una buena fuente de proteínas, grasas, vitamina E, niacina, magnesio, manganeso y cromo. Son un ingrediente frecuente en los cereales, las galletas, las galletas saladas, los dulces y los postres congelados. La mantequilla o la harina de cacahuete pueden encontrarse en lugares inesperados, como el chile, los estofados y las salsas para pastas, donde puede añadirse como espesante. La mantequilla de cacahuete se utiliza a veces como ingrediente en los rollitos de huevo para sellar el rollo antes de freírlo. Las harinas de cacahuete también pueden usarse en barritas de proteínas y otros productos de alto valor proteico. Las personas con alergia a los cacahuetes deben tomar precauciones adicionales cuando comen en restaurantes. Algunas cocinas étnicas, como la asiática y la africana, se consideran de alto riesgo, porque los frutos secos y los cacahuetes son ingredientes dominantes, y los utensilios de cocina y los woks con frecuencia solo se limpian un poco antes de preparar el siguiente plato, por lo que puede quedar suficiente proteína residual para provocar una reacción. Las heladerías también se consideran de alto riesgo para las personas con alergia a los cacahuetes y los frutos secos debido a la probabilidad de contacto cruzado. Las cucharas para helados se utilizan para todos los sabores, incluidos los sabores que contienen nueces. Usar una cuchara limpia no evita el riesgo si una cuchara que se ha utilizado antes ya ha contaminado los sabores sin nueces. Para obtener más información sobre los alérgenos del cacahuete ocultos y las proteínas de los alimentos con reactividad cruzada, consulte el capítulo 25.

Se ha demostrado que el aceite de cacahuete altamente refinado es seguro para las personas con alergia a los cacahuetes, y la FALCPA no lo considera un alérgeno. Los aceites obtenidos mediante prensado en frío, expresión o extracción pueden contener proteína suficiente para provocar una reacción alérgica [47]. Las personas con alergia al cacahuete pueden optar por evitar el aceite de cacahuete, porque no siempre hay información disponible sobre cómo se ha procesado el aceite y la variedad de aceites vegetales alternativos es enorme.

Alergia a los frutos secos

Los frutos secos (almendras, nueces de Brasil, anacardos, castañas, avellanas, nueces de macadamia, pacanas, piñones, pistachos y nueces) se añaden a numerosos productos, similares a los que contienen cacahuetes. Si un

producto manufacturado contiene un fruto seco, el fruto seco específico debe figurar en la etiqueta del producto. Pueden hacerse frutos secos artificiales con cacahuetes a los que se añaden saborizantes hechos con frutos secos, como nueces o pacanas, y, por lo tanto, no son seguros. Los aceites de frutos secos pueden añadirse a lociones, jabones y otros cosméticos. Las lociones, los jabones, los champús y los cosméticos no están cubiertos por las leyes de etiquetado de los alérgenos alimentarios, por lo que las personas con alergia a los frutos secos deben leer estas etiquetas con mucho cuidado. Además, algunas marcas de adobos y de salsa barbacoa están añadiendo aceites y saborizantes de frutos secos a sus productos.

Las reacciones clínicas a los frutos secos pueden ser graves y la reactividad cruzada entre los frutos secos es relativamente alta; un 37% de los pacientes con alergia a un fruto seco tienen unión de la IgE y reactividad clínica a otro fruto seco. Suele recomendarse a los pacientes que eviten todos los frutos secos si se demuestra que tienen alergia a uno de ellos, debido al alto riesgo de reactividad cruzada, la posibilidad de que se produzcan reacciones graves y el riesgo de contacto cruzado durante la manipulación. Sin embargo, si un paciente ha consumido antes un fruto seco específico y lo ha tolerado, se le puede recomendar que tenga cuidado y que compruebe siempre primero la seguridad del fruto seco desde la perspectiva del contacto cruzado [44].

El coco y los siguientes frutos secos también deben constar en las etiquetas de los alimentos según la legislación de EE. UU.: nuez de haya, *ginkgo*, nuez de karité, nuez negra (del *Juglans cinerea)*, nuez dura (del nogal americano), chinquapin, nuez de lichi y nuez de pili. La alergia al coco en los pacientes con alergia a los frutos secos es infrecuente, y generalmente no se elimina el coco de las dietas de estas personas. Sin embargo, aunque es infrecuente, se han producido reacciones al coco y es muy probable que se deban a las proteínas de reacción cruzada con las proteínas de los frutos secos [48]. Se considera seguro incluir el coco en la dieta de los alérgicos a los frutos secos, pero el alergólogo del paciente debe tener en cuenta cada caso. El riesgo de reacción alérgica a otros frutos secos menos frecuentes no se ha estudiado mucho. La nuez moscada no es un fruto seco y es seguro incluirla en la dieta de las personas con alergias a los frutos secos.

Alergia al pescado

El pescado es una fuente excelente de proteínas en la dieta, y en algunas culturas es la fuente principal. El pescado, y más concretamente las especies de peces determinadas, debe figurar en la etiqueta de ingredientes de los alimentos y ya no puede aparecer como «oculto» en un producto. Las personas con alergia al pescado deben saber que el pescado es un ingrediente habitual en la salsa Worcestershire, el surimi y otros sucedáneos del marisco. Los principales alérgenos responsables de la reactividad cruzada entre especies de pescado son parvalbúminas. La unión de la IgE a múltiples especies de pescado en pacientes con alergia al pescado suele ser frecuente y,

aunque se produce reactividad cruzada clínica, también existe la alergia aislada a una sola especie de pescado [44]. Se ha estimado que aproximadamente el 50% de las personas con alergia al pescado tienen riesgo de reaccionar al menos a otra especie de pescado [44].

Alergia al marisco

Las reacciones alérgicas al marisco son la forma más frecuente de alergia alimentaria en los adultos y afectan al 2% de la población. El marisco representa un alto riesgo de reactividad cruzada, y pueden producirse reacciones graves. Los que son alérgicos a una especie concreta de marisco tienen un riesgo del 75% de reaccionar a otra especie de marisco [44]. Los crustáceos (gambas, langosta, cangrejos y cigalas) se consideran los principales alérgenos en EE. UU. y la Unión Europea, y, por lo tanto, deben aparecer en la etiqueta del producto, incluso aunque sean un ingrediente menor, como un saborizante. La FALCPA no considera que los moluscos (almejas, mejillones, ostras, vieiras y calamares) sean alérgenos principales. Aunque el marisco no se utiliza habitualmente como un ingrediente oculto en los productos, los que tienen alergia a las almejas, por ejemplo, pueden necesitar llamar al fabricante para averiguar si se han utilizado almejas como saborizante en el marisco. Las personas con alergia al marisco deben evitar los restaurantes de pescado, porque el contacto cruzado es probable aunque pidan un plato sin marisco. Además, algunas personas sensibles pueden reaccionar a la proteína del marisco en aerosol a través de los vapores de la cocción. Se han notificado casos de reacciones mortales causadas por la inhalación de proteína de gamba procedente del humo que se produce al cocinarlo [14].

Alergia a las semillas de sésamo

Aunque las semillas de sésamo no se consideran un alérgeno principal en EE. UU., en la Unión Europea sí, y parece que la prevalencia de las reacciones alérgicas a la proteína de las semillas de sésamo está aumentando en muchos países, entre ellos EE. UU. Se ha observado que las reacciones alérgicas al sésamo son graves, y los síntomas respiratorios y el shock anafiláctico no son infrecuentes. El aceite de sésamo es un aceite crudo y no altamente refinado, y, por lo tanto, puede contener cantidades significativas de proteína de sésamo. En un estudio reciente realizado por Morisset et al., las provocaciones alimentarias doble ciegas, controladas con placebo, para el aceite de sésamo fueron positivas en cinco de seis pacientes con alergia al sésamo, y dos de estos pacientes experimentaron reacciones anafilácticas. Hay que destacar que estos sujetos reaccionaron a solo unos pocos miligramos de proteína de sésamo en el aceite de sésamo, pero, cuando se hizo una provocación para la proteína de sésamo con semillas de sésamo trituradas, el umbral para la reacción fue de 100 mg-7 g de proteína de

sésamo. Los autores sostienen que el considerable aumento de la alergenicidad de la proteína de sésamo en el aceite de sésamo puede deberse a la interacción entre los alérgenos del sésamo y la matriz de lípidos [49].

Los ingredientes alimentarios que contienen proteínas de semillas de sésamo son las semillas de sésamo, el tahini (pasta de semillas de sésamo), el aceite de sésamo y la harina de sésamo. Los productos que hay que tener en cuenta que pueden contener proteínas de sésamo son los panes, el pan rallado y el pan para empanar, el hummus, el halva, el falafel, las barritas y los aperitivos energéticos ricos en proteínas, las hamburguesas y los fiambres vegetarianos, los aderezos para ensaladas y los adobos, algunas bebidas a base de hierbas y algunas marcas de cereales (p. ej., los cereales de la marca Kashi) que utilizan habitualmente harina de sésamo como parte de su mezcla de granos. Puede producirse contacto cruzado con el sésamo durante la fabricación, y más concretamente en las panaderías y las tiendas de rosquillas, así como en las pizzerías.

Resumen

El manejo dietético de la alergia alimentaria requiere conocer muy bien cómo eliminar los alimentos alérgenos y cómo sustituir los nutrientes que normalmente proporciona el alimento o los alimentos que se eliminan. En su primera visita a la consulta del alergólogo, los pacientes con alergia alimentaria diagnosticada deben absorber una enorme cantidad de información nueva. Deben entender sus planes de acción de urgencia, cómo utilizar sus fármacos de urgencia y los fármacos de mantenimiento para la enfermedad atópica crónica, así como el concepto de dieta de eliminación. Es posible que en la evaluación inicial no se analicen todas las cuestiones dietéticas, y pueden surgir preguntas una vez que el paciente se ha ido a casa y no tiene acceso a la información precisa. Lo ideal es que un paciente con alergia alimentaria se derive para recibir asesoramiento dietético después del diagnóstico [3]. En la población pediátrica, el crecimiento debe vigilarse estrechamente y los pediatras tienen la responsabilidad específica de evaluar el crecimiento y derivar a los pacientes a un dietista certificado para la valoración si se sospecha que existen deficiencias dietéticas [3]. El éxito del manejo de la dieta depende de la capacidad del profesional para informar al paciente sobre la evitación dietética, así como sobre la forma de sustituir los alimentos eliminados por alimentos seguros y apropiados para satisfacer las necesidades nutricionales.

Bibliografía

1. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):558–573.
2. Nowak-Wegrzyn A. Immunotherapy for food allergy. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2006;5(1):23–34.
3. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, NIAID-Sponsored Expert Panel et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6 Suppl):S1–S58.
4. Sicherer SH. Food allergy. *Mt Sinai J Med*. 2011;78(5):683–696.
5. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S116–S125.
6. U.S. FDA. Food Allergen Consumer Protection Act of 2004. Available at http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsR (Last accessed 12 June 2013).
7. Taylor SL, Hefle SL. Food allergen labeling in the USA and Europe. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6(3):186–190.
8. U.S. FDA. Questions and Answers Regarding Food Allergens including the Food Allergen Consumer Protection Act of 2004, Edition 3. Available at http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsR (Last accessed 12 June 2013).
9. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, et al. Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(1):24–30.
10. Taylor SL, Moneret-Vautrin DA, Crevel RW, et al. Threshold dose for peanut: risk characterization based upon diagnostic oral challenge of a series of 286 peanut-allergic individuals. *Food Chem Toxicol*. 2010;48(3):814–819.
11. MacDonald A. Better European food labelling laws to help people with food intolerances. *Matern Child Nutr*. 2005;1(3):223–224.
12. Ford LS, Taylor SL, Pacenza R, et al. Food allergen advisory labeling and product contamination with egg, milk, and peanut. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:384–385.
13. Hefle SL, Furlong TJ, Niemann L, Lemon-Mule H, et al. Consumer attitudes and risks associated with packaged foods having advisory labeling regarding the presence of peanuts. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1):171–176.
14. Munoz-Furlong A. Daily coping strategies for patients and their families. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 3):1654–1661.
15. Sicherer SH, Vargas PA, Groetch ME, et al. Development and validation of educational materials for food allergy. *J Pediatr*.

2012;160(4):651–656.
16. Mofidi S. Nutritional management of pediatric food hypersensitivity. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 3):1645–1653.
17. Blass SC, Goost H, Tolba RH, et al. Time to wound closure in trauma patients with disorders in wound healing is shortened by supplements containing antioxidant micronutrients and glutamine: a PRCT. *Clin Nutr*. 2012;31:469–475.
18. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, The National Academies, et al. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc*. 2002;102(11):1621–1630.
19. Barr SI, Murphy SP, Poos MI. Interpreting and using the dietary references intakes in dietary assessment of individuals and groups. *J Am Diet Assoc*. 2002;102(6):780–788.
20. Pentiuk SP, Miller CK, Kaul A. Eosinophilic esophagitis in infants and toddlers. *Dysphagia*. 2006;22:44–48.
21. Feuling MB, Noel RJ. Medical and nutrition management of eosinophilic esophagitis in children. *Nutr Clin Pract*. 2010;25(2):166–174.
22. Shils M, Shike M, Ross A, et al. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th edn Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
23. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Lipids and Glycemic Control in Type II Diabetes and the Metabolic Syndrome and on Inflammatory Bowel Disease, Rheumatoid Arthritis, Renal Disease, Systemic Lupus Erythmatosus, and Osteoporosis. Evidence report/technology assessment No. 89. Prepared by Southern California/RAND Evidence-based Practice Center, under contract No. 290-02-0003. AHRQ publication No. 04-E012-2. Rockville, MD: Agency for healthcare Research and Quality, March 2004.
24. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(1 Suppl):343S–348S.
25. Salman S, Christie L, Burks AW. Dietary intakes of children with food allergies: comparison of the food guide pyramid and the recommended dietary allowances. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:S214.
26. Christie L, Hine RJ, Parker JG, et al. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. *J Am Diet Assoc*. 2002;102(11):1648–1651.
27. Flammarion S, Santos C, Guimber D, et al. Diet and nutritional status of children with food allergies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(2):161–165.
28. Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JV, et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy. *BMC Pediatr*. 2010;10:25.

29. Harnack LJ, Steffen L, Zhou X, et al. Trends in vitamin D intake from food sources among adults in the Minneapolis-St Paul, MN, metropolitan area, 1980-1982 through 2007-2009. *J Am Diet Assoc*. 2011;111(9):1329–1334.
30. Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc Nutr Soc*. 2012;71:50–61.
31. Henriksen C, Eggesbo M, Halvorsen R, et al. Nutrient intake among two-year-old children on cows' milk-restricted diets. *Acta Paediatr*. 2000;89(3):272–278.
32. Grummer-Strawn LM, Reinold C, Krebs NF. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of World Health Organization and CDC growth charts for children aged 0-59 months in the United States. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-9):1–15.
33. Lipman TH, Hench KD, Benyi T, et al. A multicentre randomised controlled trial of an intervention to improve the accuracy of linear growth measurement. *Arch Dis Child*. 2004;89(4):342–346.
34. Barlow SE, Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007;120(Suppl 4):S164–S192.
35. McDaniel JC, Massey K, Nicolaou A. Fish oil supplementation alters levels of lipid mediators of inflammation in microenvironment of acute human wounds. *Wound Repair Regen*. 2011;19(2):189–200.
36. Lu Y, Tian H, Hong S. Novel 14,21-dihydroxy-docosahexaenoic acids: structures, formation pathways, and enhancement of wound healing. *J Lipid Res*. 2010;51(5):923–932.
37. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(Suppl 21):1–125.
38. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):1016–1018.
39. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, et al. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1172–1177.
40. American Academy of Pediatrics Committee on nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*. 2000;106(2 Pt 1):346–349.
41. Du Toit G, Lack G. Can food allergy be prevented? The current evidence. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(2):481–509.
42. Kim JS, Nowak-Wegrzyn A, Sicherer SH, et al. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):125–131.
43. Nowak-Wegrzyn A, Fiocchi A. Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. *Curr Opin*

Allergy Clin Immunol. 2009;9(3):234–237.
44. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(6):881–890.
45. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):805–819.
46. Branum AM LS. Food allergy among U. S. children: trends in prevalence and hospitalizations. NCHS data brief, No. 10. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2008.
47. Crevel RWR, Kerkhoff MAT, Konig MMG. Allergenicity of refined vegetable oils. *Food and Chemical Toxicology*. 2000;38(4):385–393.
48. Teuber SS, Peterson WR. Systemic allergic reaction to coconut (Cocos nucifera) in 2 subjects with hypersensitivity to tree nut and demonstration of cross-reactivity to legumin-like seed storage proteins: new coconut and walnut food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(6):1180–1185.
49. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, et al. Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies: evaluation by double-blind or single-blind placebo-controlled oral challenges. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(8):1046–1051.

40

Toxicología alimentaria

Steve L. Taylor *Food Allergy Research and Resource Program, Department of Food Science and Technology, University of Nebraska-Lincoln, Lincoln, NE, USA*

Conceptos clave

- Las intoxicaciones alimentarias están causadas por sustancias químicas de los alimentos, tanto sintéticas como naturales.
- El axioma principal de la toxicología es que todos los productos químicos son tóxicos; es la dosis la que hace el veneno.
- Algunos componentes (p. ej., las toxinas de los hongos tóxicos) y contaminantes (p. ej., las toxinas de las algas que causan intoxicación paralítica por mariscos e intoxicación por ciguatera) de origen natural pueden ser especialmente peligrosos para los consumidores, porque causan síntomas graves y agudos si se ingieren.
- Los aditivos alimentarios no suelen provocar reacciones tóxicas en los consumidores si se ingieren y se utilizan de acuerdo con las regulaciones gubernamentales, y en dosis acordes con esas prácticas.
- La intolerancia a la lactosa es el resultado de una deficiencia de β-galactosidasa en el intestino delgado, por lo que la ingestión del azúcar de la leche o lactosa provoca

molestias digestivas agudas, como flatulencia, dolor abdominal y diarrea espumosa.

La toxicología alimentaria podría definirse como la ciencia que establece las bases de los juicios sobre la seguridad de las sustancias químicas de origen alimentario. El axioma principal de la toxicología, que estableció Paracelso en el siglo xvi, afirma que «todo es veneno. Solo la dosis hace que algo no sea un veneno». Por lo tanto, todas las sustancias químicas de los alimentos, ya sean naturales o sintéticas, inherentes, accidentales o añadidas, son potencialmente tóxicas. La gran mayoría de los productos químicos de origen alimentario no son peligrosos, porque las cantidades de cada uno de ellos en la dieta típica no son suficientes para causar daños. El grado de riesgo que plantea la exposición a sustancias químicas alimentarias específicas está determinado por la dosis, la duración y la frecuencia de la exposición (y, especialmente en el caso de las alergias, por el grado de sensibilidad del individuo). La sabiduría ancestral sobre los beneficios del consumo de cantidades moderadas de una dieta variada protege a la mayoría de los consumidores de cualquier daño. Las sustancias químicas alimentarias que se consideran tóxicas son aquellas en las que la dosis, la duración y la frecuencia de la exposición pueden, al menos en algunas circunstancias, ser suficientes para provocar reacciones adversas. Las prácticas dietéticas inusuales a veces pueden dar lugar a intoxicaciones por sustancias químicas que normalmente se consideran seguras y aconsejables. Por ejemplo, los exploradores polares sufrieron respuestas tóxicas por la ingesta excesiva de vitamina A como resultado de consumir grandes cantidades de hígado de oso polar. Más recientemente, la ingestión de grandes cantidades de agua en un concurso de radio produjo la muerte de un concursante.

Las reacciones alimentarias adversas agudas pueden producirse a través de muchos mecanismos, entre ellos infecciones (víricas, bacterianas, parasitarias), diversas intoxicaciones y alergias, e intolerancias. Las alergias alimentarias son el foco principal de este libro. Otros trastornos médicos, como algunas intoxicaciones alimentarias, pueden causar síntomas similares a las alergias alimentarias, y deben considerarse y eliminarse cuando se hace el diagnóstico de la alergia alimentaria.

Las reacciones tóxicas alimentarias abarcan todas las enfermedades alimentarias causadas por sustancias químicas de los alimentos, aunque la toxicidad de estas sustancias es muy variable. Todos los consumidores son susceptibles a la mayoría de las intoxicaciones alimentarias, aunque existen diferencias relacionadas principalmente con la dosis de exposición y el peso corporal (lactantes frente a adultos). La alergia alimentaria puede verse como una categoría de la intoxicación alimentaria que afecta solo a ciertos individuos de la población. Otras categorías de intoxicaciones alimentarias, como los trastornos alimentarios metabólicos, también afectan solo a ciertas personas. Este capítulo se centra en algunos de los tipos más frecuentes de

intoxicaciones agudas de origen alimentario, entre ellos los trastornos alimentarios metabólicos más frecuentes. Algunos de los ejemplos seleccionados tienen algunas manifestaciones en común con las alergias y las intolerancias alimentarias y, por lo tanto, tienen cierta importancia en el diagnóstico diferencial de las alergias alimentarias.

Intoxicaciones causadas por sustancias químicas sintéticas de los alimentos

Se ha comprobado rigurosamente la toxicidad de la mayoría de las sustancias químicas sintéticas de los alimentos, entre ellas los aditivos alimentarios, los residuos de productos químicos agrícolas y los productos químicos que migran desde los materiales de envasado. Generalmente, estas sustancias químicas son seguras en circunstancias normales de exposición, aunque pueden producirse reacciones adversas por el mal uso, ya sea intencional o accidental. En la mayoría de las situaciones, las concentraciones de las sustancias químicas de estas categorías son muy inferiores a los niveles que podrían asociarse a reacciones adversas. El foco aquí son algunos aditivos alimentarios, los residuos químicos agrícolas, las sustancias que migran desde los envases y otros productos químicos artificiales que pueden encontrarse en los alimentos en concentraciones suficientes para causar problemas.

Aditivos alimentarios

Se han elegido estos ejemplos porque algunas de las manifestaciones son similares a los síntomas que pueden producirse durante las reacciones alérgicas mediadas por IgE.

Niacina

El consumo excesivo de niacina (ácido nicotínico), que forma parte del complejo de la vitamina B, puede causar un inicio agudo de rubefacción, prurito, exantema y ardor o calor en la piel, especialmente en la cara y la parte superior del tronco [1]. Algunos pacientes tienen molestias digestivas. Se han producido brotes esporádicos debido al enriquecimiento excesivo de productos de cereales por un etiquetado inexacto o inadecuado de los ingredientes que contienen los alimentos. Estos episodios son infrecuentes, porque la cantidad de niacina necesaria para provocar estos síntomas es al menos de 50 veces la cantidad diaria recomendada [2]. Los síntomas de intoxicación por niacina son autolimitados y sin secuelas. Estos síntomas se producen con más frecuencia cuando la niacina se utiliza como un producto farmacéutico por sus efectos de disminución del colesterol. La niacina también puede contribuir a los efectos adversos que se atribuyen al consumo excesivo de algunas bebidas energéticas que contienen una variedad de sustancias, como etanol, cafeína, taurina, niacina y otras que pueden actuar combinadas [3].

Sorbitol y otros alcoholes polihídricos

Los alcoholes de azúcar, como el sorbitol, son edulcorantes que se utilizan

mucho en productos alimentarios dietéticos. Son especialmente frecuentes en los dulces y en el chicle, porque no son cariogénicos. Un consumo excesivo de alcoholes de azúcar puede causar diarrea [4]. El sorbitol y otros alcoholes de azúcar no se absorben tan fácilmente como el azúcar. Debido a su lenta absorción, estos edulcorantes pueden causar una diarrea de tipo osmótico si se consumen cantidades excesivas. En los adultos pueden aparecer síntomas si ingieren más de 20 g al día de estos edulcorantes [4]. Los lactantes son sensibles a dosis más bajas. La enfermedad es autolimitada.

Intoxicación por aceite tóxico

En 1981 y 1982 se produjo una epidemia en España relacionada con el consumo de aceites de cocina no etiquetados, comercializados de forma ilegal [5]. Se registraron más de 20.000 casos y cerca de 300 muertes [6]. El aceite de cocina ilegal contenía aceites de origen vegetal y animal, pero algunos estaban desnaturalizados y destinados a usos industriales en lugar de a usos alimentarios. Todavía no se conocen las toxinas causantes, aunque se sospecha que los ésteres de ácidos grasos del 3-(N-fenilamino) y 1,2-propanodiol (PAP) resultantes del proceso de desnaturalización fueron responsables al menos en parte [6].

Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad afectaron a múltiples sistemas orgánicos [5,6]. En los primeros días después de la ingestión del aceite, los pacientes experimentaron fiebre, escalofríos, cefalea, taquicardia, tos, dolor torácico y prurito. Las exploraciones físicas revelaron varios exantemas cutáneos, esplenomegalia y adenopatía generalizada. Se observaron infiltrados pulmonares en el 84% de los pacientes, probablemente debido al aumento de la permeabilidad capilar. La fase intermedia de la enfermedad tendía a comenzar en la segunda semana y persistía hasta la octava semana después de la ingestión. Predominaban los síntomas digestivos, principalmente dolor abdominal, náuseas y diarrea. La exploración clínica revelaba eosinofilia marcada en el 42% de los pacientes, concentraciones elevadas de IgE, trombocitopenia, patrones anormales de la coagulación y pruebas de disfunción hepática con anomalías enzimáticas. Algunos pacientes tenían ictericia, y muchos, hepatomegalia. En el 23% de los casos se desarrolló la fase tardía de la enfermedad, que comenzó a los 2 meses. Esta fase se caracterizaba inicialmente por afectación neuromuscular y articular. Después, los pacientes desarrollaban vasculitis y un síndrome de tipo esclerodermia. Los pacientes se quejaban de dolor muscular intenso, edema y debilidad muscular progresiva. La atrofia muscular era evidente en algunos casos. La afectación neurológica consistía en depresión de los reflejos tendinosos profundos, anestesia y disestesia. Se desarrollaron problemas respiratorios debido a la debilidad neuromuscular, que progresaron hasta hipertensión pulmonar y fenómenos tromboembólicos. Los síntomas de tipo esclerodermia comprendían el fenómeno de Raynaud, el síndrome seco, disfagia y contracturas debido al engrosamiento del colágeno de la piel. Se observaron lesiones vasculares en todos los órganos, que aparentemente eran

el resultado de la proliferación endotelial y la trombosis. Todos los pacientes del grupo tardío tenían anticuerpos antinucleares y muchos tenían anticuerpos contra el músculo liso y el músculo esquelético [7]. Las características clínicas y patológicas son consistentes con un mecanismo autoinmunitario de esta enfermedad. Puesto que no se han definido las causas específicas y el mecanismo, no es imposible que se repita. Además, la toxina, si está presente en pequeñas cantidades en otros alimentos, puede estar produciendo o agravando otros trastornos clínicos.

Productos químicos agrícolas

En las prácticas agrícolas modernas se utilizan una amplia diversidad de productos químicos. Los residuos de estos productos pueden aparecer en los alimentos crudos y procesados, aunque las agencias reguladoras federales evalúan su uso y seguridad. Las principales categorías de productos químicos agrícolas son los insecticidas, los herbicidas, los fungicidas, los fertilizantes y los fármacos veterinarios, como los antibióticos.

Insecticidas

Los insecticidas se añaden a los alimentos para controlar el grado de contaminación con insectos. Las principales categorías de insecticidas son los compuestos organoclorados (DDT, clordano y otros, muchos de los cuales están ahora prohibidos), los compuestos organofosforados (p. ej., paratión y malatión), los compuestos de carbamato (p. ej., carbaril y aldicarb), los compuestos botánicos (p. ej., nicotina y piretro) y los compuestos inorgánicos (p. ej., arsénicos).

Las concentraciones extremadamente bajas de residuos de insecticidas que se encuentran en la mayoría de los alimentos no son particularmente peligrosas, especialmente de forma aguda. Las dosis elevadas de insecticidas pueden ser tóxicas para los seres humanos. Por ejemplo, los organofosforados y los carbamatos son inhibidores de la colinesterasa y actúan como neurotoxinas, bloqueando la transmisión nerviosa sináptica. Existen varias razones por las que los residuos de insecticidas en los alimentos resultan poco peligrosos: 1) el grado de exposición es muy bajo; 2) algunos insecticidas no son muy tóxicos para los seres humanos; 3) algunos insecticidas se descomponen rápidamente en el medio ambiente, y 4) se utilizan muchos insecticidas diferentes, lo que limita la exposición a cualquier insecticida en particular.

No existen casos de intoxicación alimentaria que se hayan atribuido al uso correcto de insecticidas en los alimentos, pero de vez en cuando ha habido problemas debido al uso inadecuado de ciertos insecticidas [8]. Se han producido varios casos de intoxicación por aldicarb como consecuencia de un mal uso de este pesticida en la producción de sandías y pepinos hidropónicos [9,10]. El episodio de la sandía fue el mayor brote conocido de intoxicación por pesticidas en América del Norte [9]. Los síntomas de la intoxicación por

aldicarb son náuseas, vómitos, diarrea y manifestaciones neurológicas leves, como mareos, cefalea, visión borrosa y pérdida del equilibrio [9,10]. Muchos otros episodios de intoxicaciones por pesticidas son el resultado de una mala utilización, como la contaminación de los alimentos durante el almacenamiento y el transporte, el uso de pesticidas en la preparación de alimentos por confundirlos con ingredientes alimentarios frecuentes, como el azúcar y la sal, y su uso incorrecto en la práctica agrícola como en los ejemplos mencionados anteriormente [8].

Herbicidas

Los herbicidas se utilizan para controlar el crecimiento de las malezas. Entre los herbicidas más importantes están los compuestos clorofenoxi (p. ej., 2,4-D), los dinitrofenoles (p. ej., dinitro-o-cresol), los compuestos de bipiridilo (p. ej., paraquat), las ureas sustituidas (p. ej., monurón), los carbamatos (p. ej., profam) y las triacinas (p. ej., simacina). En general, los residuos de herbicidas en los alimentos no son un peligro para los consumidores. No ha habido casos de intoxicación alimentaria causada por el uso correcto de los herbicidas en los cultivos de alimentos. El que los residuos de herbicidas no sean peligrosos se debe a un grado bajo de exposición, a su bajo grado de toxicidad para los seres humanos y la toxicidad selectiva para las plantas, y al uso de muchos herbicidas diferentes, lo que limita la exposición a cualquier herbicida en particular.

Puesto que la mayoría de los herbicidas son tóxicos para las plantas de forma selectiva, suponen poco peligro para los seres humanos en las cantidades utilizadas normalmente para el control de las malezas. Los compuestos bipiridilo, entre ellos el paraquat y el diquat, son una excepción. Estos herbicidas no selectivos son bastante tóxicos para los seres humanos y tienden a ejercer sus efectos tóxicos en el pulmón [11,12]. Sin embargo, no ha habido casos de intoxicación alimentaria que se hayan atribuido al uso inadecuado de los compuestos bipiridilo.

Fungicidas

Los fungicidas se utilizan para prevenir el crecimiento de hongos en los cultivos de alimentos. Los más importantes son el captan, el folpet, los ditiocarbamatos, el pentaclorofenol y los mercuriales. El peligro de los fungicidas de los alimentos es mínimo, porque la exposición es bastante baja, la mayoría de los fungicidas no se acumulan en el medio ambiente y normalmente no son muy tóxicos.

Las excepciones son los compuestos mercuriales y el hexaclorobenceno. Los mercuriales se utilizan con frecuencia para tratar las semillas de los cereales para evitar el crecimiento de hongos durante el almacenamiento. Estas semillas generalmente son de color rosa y están claramente destinadas a la siembra y no al consumo. Sin embargo, en varias ocasiones, los consumidores han ingerido estas semillas tratadas y han desarrollado una intoxicación por mercurio [8]. Aunque algunos episodios graves han causado varias muertes,

los casos leves de intoxicación por mercurio pueden manifestarse con síntomas digestivos, como calambres abdominales, náuseas, vómitos y diarrea, y síntomas cutáneos, como acrodinia y picazón [8]. El hexaclorobenceno causó uno de los brotes de intoxicación por pesticidas más masivos registrado en la historia, que afectó a más de 3.000 personas en Turquía desde 1955 hasta 1959 [13]. Se consumieron semillas de cereales tratadas con hexaclorobenceno en vez de plantarse, lo que causó síntomas graves, como porfiria cutánea tarda, lesiones cutáneas ulceradas, alopecia, porfirinuria, hepatomegalia, dilatación tiroidea y una mortalidad del 10% [13].

Fertilizantes

Los fertilizantes que se usan habitualmente son combinaciones de compuestos de nitrógeno y fósforo. Los fertilizantes nitrogenados se oxidan en la tierra para formar nitratos y nitritos. Tanto los nitratos como los nitritos son peligrosos para los seres humanos si se ingieren en grandes cantidades. Los lactantes son especialmente sensibles a la intoxicación por nitratos y nitritos. Algunas plantas, como las espinacas, pueden acumular nitratos hasta concentraciones peligrosas si crecen en campos excesivamente fertilizados. Debido a que los nitritos son más tóxicos que los nitratos, la situación puede empeorar si se deja que las bacterias reductoras de nitratos proliferen en estos alimentos.

Se han producido intoxicaciones agudas por nitritos. En dosis bajas, los síntomas consisten en rubefacción de la cara y las extremidades, molestias digestivas y cefalea; en dosis mayores, cianosis, metahemoglobinemia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, colapso, y puede producirse la muerte. Por ejemplo, se produjo una enfermedad causada por nitritos debido al almacenamiento inadecuado de zumo de zanahoria, que permitió la proliferación de bacterias reductoras de nitratos y la acumulación de niveles peligrosos de nitritos [14].

Fármacos y antibióticos veterinarios

Los animales productores de alimentos pueden tratarse con una variedad de fármacos veterinarios, especialmente antibióticos. Generalmente, los residuos en los alimentos suelen ser bastante bajos. No se han producido casos de intoxicación alimentaria aguda causados por fármacos y antibióticos veterinarios utilizados correctamente. Probablemente, la penicilina es uno de los principales problemas, debido a la posibilidad de reacciones alérgicas a los residuos de penicilina, pero la probabilidad de reacciones alérgicas en las concentraciones tan bajas que se encuentran en los alimentos es bastante remota [15].

Productos químicos que migran desde los

materiales de los envases y los recipientes

Las sustancias químicas que migran desde los materiales de envasado a los alimentos y las bebidas no son una fuente importante de exposición a sustancias químicas. Varios productos químicos, como los monómeros de los plásticos, los plastificantes, los estabilizantes, las tintas de impresión y otros, migran a los alimentos en concentraciones extremadamente bajas. Estos productos químicos no suelen crear ningún peligro conocido para los consumidores. El plomo, el cobre y el estaño son quizás los principales problemas relacionados con los materiales de envasado. El almacenamiento de los alimentos ácidos en recipientes inadecuados puede dar lugar a la lixiviación de los metales pesados tóxicos, como el cinc. El contacto de las bebidas ácidas con el cobre también puede liberar concentraciones potencialmente peligrosas de cobre en la bebida.

Plomo

La exposición al plomo (Pb) en los alimentos siempre ha sido un contribuyente relativamente moderado a la exposición total al plomo ambiental. Antes, la migración del plomo de las latas soldadas con este metal era una causa de problemas, pero estas latas ya no se usan en EE. UU. El principal problema de la contaminación con plomo sigue siendo el uso ocasional de esmaltes para cerámica o pinturas para vidrio a base de plomo que pueden entrar en contacto con alimentos ácidos o bebidas. El plomo es un tóxico conocido que puede afectar al sistema nervioso, el riñón y los huesos.

Estaño

La hojalata se usa habitualmente para fabricar latas de metal para alimentos. Cuando se utiliza para alimentos o bebidas ácidos, las superficies interiores se recubren con un material lacado. Se han producido intoxicaciones agudas por estaño debido al uso inadecuado de latas sin este revestimiento para contener zumo de tomate o macedonias de fruta. Puesto que el estaño no se absorbe bien, los principales síntomas son hinchazón, náuseas, calambres abdominales, vómitos, diarrea y cefalea, que aparecen de 30 min a 2 h después del consumo del producto ácido.

Cobre

La intoxicación por cobre, que se caracteriza por náuseas y vómitos, se produce con más frecuencia debido a las válvulas de retención defectuosas de las máquinas expendedoras de refrescos. Estas válvulas impiden el contacto entre la bebida carbonatada, ácida, y la tubería de cobre que lleva el agua o el hielo en la máquina. Esto ha causado varios brotes de intoxicación por cobre. La intoxicación por cobre produce gastroenteritis aguda.

Cinc

Generalmente, la intoxicación por cinc se produce debido al almacenamiento imprudente de alimentos o bebidas ácidos en recipientes galvanizados. El cinc es un emético potente. Los síntomas de la intoxicación por cinc consisten en irritación de la boca, la garganta y el abdomen; náuseas y vómitos; mareos, y colapso.

Productos químicos industriales

Los contaminantes industriales y/o ambientales suelen migrar a los alimentos en pequeñas cantidades. En ocasiones infrecuentes, estos productos entran en el suministro de alimentos en concentraciones peligrosas, a menudo con consecuencias devastadoras.

Bifenilos policlorados y bifenilos polibromados

En varias ocasiones se ha producido la contaminación de alimentos con bifenilos policlorados (BPC) y bifenilos polibromados (BPB). Los BPC y los BPB son muy persistentes en el medio ambiente y se consideran contaminantes tóxicos de las prácticas industriales. Los BPB se utilizan habitualmente como retardantes del fuego, mientras que los BPC se utilizan con frecuencia en los líquidos transformadores. Los BPC y los BPB no son tóxicos agudos preocupantes en los alimentos, pero, como son liposolubles, existe la posibilidad de efectos crónicos. El incidente más tristemente célebre fue la contaminación accidental con BPB de productos lácteos en Michigan. Debido a este incidente se sacrificaron muchas vacas y se destruyó su leche. La fuga de transformadores contribuyó a la contaminación de alimentos con BPC, que ocasionó el sacrificio de pollos y la destrucción de huevos y productos que contenían huevo.

Mercurio

La enfermedad de Minamata, causada por la intoxicación con mercurio (Hg), es el ejemplo clásico de contaminación de alimentos con productos industriales [16]. Una empresa industrial situada en las orillas de la bahía de Minamata, en Japón, vertió desechos que contenían mercurio en la bahía, donde las bacterias convirtieron el mercurio inorgánico en metilmercurio altamente tóxico. Los peces en la bahía se contaminaron con el metilmercurio y se produjeron más de 1.200 casos de intoxicación por Hg entre los consumidores de pescado [16]. Los síntomas consisten en temblores y otros efectos neurotóxicos, e insuficiencia renal.

Intoxicaciones causadas por sustancias químicas naturales de los alimentos

Los efectos tóxicos potenciales de las sustancias químicas que se encuentran de forma natural en los alimentos se comprueban con menos frecuencia que en los productos químicos sintéticos. Aunque la gran mayoría de las sustancias químicas naturales de los alimentos son seguras en las circunstancias normales de exposición, existen algunas situaciones potencialmente peligrosas. Las sustancias químicas de origen natural con actividad farmacológica significativa, como las aminas vasoactivas, las metilxantinas, el etanol y la miristicina, se tratan en otro lugar. Sin embargo, las sustancias químicas que se encuentran de forma natural en los alimentos pueden provocar una amplia variedad de reacciones adversas, entre ellas intoxicaciones tanto agudas como crónicas. Las sustancias tóxicas naturales podrían definirse como aquellos productos químicos que se producen de forma natural en los alimentos que podrían ser peligrosos en circunstancias normales de exposición. Las sustancias químicas naturales que se producen en los alimentos son más propensas a ser peligrosas en circunstancias normales de exposición que los productos químicos sintéticos. Aunque las enfermedades crónicas, como el cáncer, son sin duda importantes, este capítulo se centra exclusivamente en las intoxicaciones agudas causadas por sustancias tóxicas naturales de los alimentos.

Contaminantes que se producen de forma natural

Los contaminantes naturales pueden producirse en los alimentos debido a la contaminación por bacterias, mohos, algas e insectos. Las sustancias químicas producidas por estas fuentes biológicas pueden permanecer en los alimentos incluso después de que el organismo vivo se haya eliminado o destruido. Los contaminantes de origen natural no siempre están presentes en los alimentos y pueden evitarse, si se evita la contaminación. Estos contaminantes representan las sustancias químicas más importantes y potencialmente peligrosas de origen natural que existen en los alimentos. Las toxinas bacterianas y de los insectos no se analizan con detalle. Las toxinas bacterianas causan enfermedades muy conocidas, como la intoxicación alimentaria por estafilococos y el botulismo. Las toxinas de los insectos no se han estudiado en ninguna medida, y no se conoce cómo afectan a la salud humana.

Las sustancias tóxicas producidas por especies de algas que se bioacumulan en el marisco se encuentran entre las causas más frecuentes de los trastornos alimentarios de etiología química. Estas sustancias tóxicas de las algas participan en varias de las intoxicaciones por marisco, como la intoxicación por ciguatera y la intoxicación paralítica por mariscos. Las

micotoxinas producidas por mohos en los alimentos son una fuente de problemas toxicológicos considerable, y se producen en concentraciones bajas con bastante frecuencia en ciertos alimentos almacenados. Algunas de las micotoxinas se analizan con detalle, porque se ha confirmado que participan en trastornos agudos causados por alimentos. Un problema más grande de las micotoxinas es su relación potencial con intoxicaciones crónicas. La toxicidad crónica de las micotoxinas no se describe aquí, porque es poco probable que sea importante para la investigación de las reacciones alérgicas.

Intoxicación por ciguatera

La intoxicación por ciguatera se produce por el consumo de peces que se han alimentado con algas dinoflageladas tóxicas. Es la causa más frecuente de las enfermedades agudas transmitidas por los alimentos notificadas a los Centers for Disease Control [17,18]. Esta enfermedad de transmisión alimentaria es frecuente en todo el Caribe, el Pacífico Sur y áreas del océano Índico, pero ahora se observa en todo el mundo por el aumento de la distribución del pescado. En EE. UU., la enfermedad es más frecuente en Florida, Hawái y las islas Vírgenes. Los peces que más se relacionan con los casos de intoxicación por ciguatera son los grandes peces de los arrecifes tropicales y semitropicales, como el mero, la barracuda, la lubina, la caballa española, los pargos y las percas marinas, aunque hasta 400 especies diferentes se han relacionado con esta enfermedad.

Los peces de arrecifes tropicales y semitropicales adquieren la sustancia tóxica cuando se alimentan de peces más pequeños que han obtenido la toxina de las algas planctónicas tóxicas [17]. Al parecer, varias especies de algas dinoflageladas, principalmente *Gambierdiscus* spp., son capaces de producir toxinas del tipo asociado a la intoxicación por ciguatera [17]. En esta intoxicación participan múltiples toxinas relacionadas [17,19]. Las ciguatoxinas liposolubles son compuestos de poliéter termoestables que tienen propiedades ionofóricas que abren de forma selectiva los canales de sodio dependientes del voltaje de la unión neuromuscular [19]. Las toxinas se acumulan en el hígado y las vísceras de los peces, pero puede entrar una cantidad suficiente en los tejidos musculares para causar intoxicación por ciguatera en los seres humanos que ingieren estos peces [17]. Los peces más grandes representan un riesgo mayor que los peces más pequeños. Los síntomas tienden a ser algo variables, lo que quizás confirma la función de varias algas dinoflageladas diferentes y de varias toxinas distintas en este síndrome. Las manifestaciones digestivas y neurológicas son los síntomas más frecuentes asociados a la intoxicación por ciguatera, aunque en algunos casos predominan los síntomas digestivos y, en otros, los síntomas neurológicos. Los síntomas digestivos son náuseas, vómitos, diarrea y calambres abdominales. Los síntomas neurológicos consisten en disestesia, parestesia, especialmente en la región perioral y las extremidades, prurito, vértigo, debilidad muscular, malestar general, cefalea y mialgia. En alrededor del 65% de todos los pacientes se produce una inversión peculiar de las

sensaciones de frío y calor [20]. En los casos graves, las manifestaciones neurológicas pueden progresar a delirio, prurito, disnea, postración, bradicardia y coma [20]. Muchos pacientes se recuperan en pocos días o semanas, aunque el tratamiento es difícil y se han producido muertes por colapso cardiovascular en alrededor del 0,1% de los casos [21].

Intoxicación paralítica por mariscos

La intoxicación paralítica por mariscos está causada por el consumo de moluscos, como almejas, mejillones, berberechos y vieiras, que se han convertido en tóxicos al alimentarse de algas dinoflageladas tóxicas [22]. Se produce en todo el mundo, pero es más frecuente a lo largo de las costas del Pacífico y del Atlántico Norte de América del Norte, en las zonas costeras de Japón, y en las costas de Chile y Argentina [22]. Varias especies de algas dinoflageladas tóxicas se han relacionado con la intoxicación paralítica, *Alexandrium catanella* (antes, *Gonyaulax catanella*) y *A. tamarensis* son dos de las más frecuentes. Las «floraciones» de las dinoflageladas tóxicas son esporádicas, por lo que la mayoría de los mariscos son peligrosos únicamente durante estas épocas. Aunque la mayoría de las especies de moluscos eliminan las toxinas de su sistema en unas pocas semanas después del final de la floración de las dinoflageladas, algunas especies, como la almeja amarilla, parecen conservar la toxina durante largos períodos [23]. Las toxinas que participan en la intoxicación paralítica por mariscos se conocen como saxitoxinas [22]. Las saxitoxinas son neurotoxinas que se unen y bloquean los canales del sodio en las membranas nerviosas [22]. Son termoestables, por lo que el procesamiento y la cocción no tienen ningún efecto sobre la toxicidad de los mariscos.

Las saxitoxinas son neurotoxinas muy potentes, porque bloquean la transmisión nerviosa. Los síntomas de la intoxicación paralítica por mariscos consisten en una sensación de hormigueo y anestesia de los labios, la lengua y los dedos, seguida por anestesia de las piernas, los brazos y el cuello, ataxia, mareo, tambaleo, somnolencia, incoherencia del habla que progresa a afasia, exantema, fiebre, y parálisis respiratoria y muscular [22]. La muerte por insuficiencia respiratoria es frecuente, generalmente en 2-12 h dependiendo de la dosis ingerida. No se conoce ningún antídoto, aunque el pronóstico es bueno si la víctima sobrevive las primeras 24 h de la enfermedad.

Intoxicación amnésica por marisco

La intoxicación amnésica por marisco se reconoció por primera vez después de un brote en Canadá a finales de 1987 [24]. Se asoció al consumo de mejillones de la isla del Príncipe Eduardo, que se tradujo en más de 100 casos y al menos cuatro muertes [24]. La fuente de la toxina fue un alga planctónica, *Nitzschia pungens*, que había florecido en una zona aislada de esta isla en el momento del brote [25]. La toxina relacionada se identificó como el ácido domoico, un aminoácido neuroexcitador [25,26]. La intoxicación amnésica por marisco se caracteriza por síntomas digestivos y alteraciones neurológicas

poco habituales [25,26]. Los síntomas digestivos, que se produjeron dentro de las primeras 24 h, fueron vómitos, calambres abdominales y diarrea. Los síntomas neurológicos, que se iniciaron a las 48 h, fueron cefalea intensa incapacitante, confusión, pérdida de la memoria a corto plazo y, en algunos casos, convulsiones y coma. Los pacientes gravemente afectados que no murieron sufrieron secuelas neurológicas prolongadas, como déficit de memoria y neuropatía motora o sensitivomotora o axonopatía [25,26].

Intoxicación diarreica por mariscos

La intoxicación diarreica por mariscos se asocia principalmente al consumo de almejas que se han vuelto tóxicas por la ingestión de algas dinoflageladas tóxicas de los géneros *Dinophysis* y *Prorocentrum* [27]. No se han producido brotes confirmados en América del Norte, pero se han producido brotes principalmente en Japón y Europa [27]. Las toxinas responsables de la intoxicación diarreica son compuestos poliéter: el ácido ocadaico y sus derivados, las dinofisistoxinas [27]. Los síntomas son diarrea, náuseas, vómitos y calambres abdominales [27].

Intoxicación por peces globo

La intoxicación por peces globo se produce principalmente en Japón y China, los únicos lugares del mundo donde estos peces se consumen con frecuencia. Aunque existen cerca de 30 especies de pez globo en todo el mundo, la mayoría de las especies no son tóxicas. Los peces globo más peligrosos pertenecen al género *Fugu,* que en Japón y China se consideran exquisiteces. La toxina del pez globo es una potente neurotoxina llamada tetrodotoxina [28]. Durante muchos años se creyó que los peces producían la toxina, pero ahora existen evidencias de que las bacterias marinas pueden ser la fuente original de la toxina [29]. La tetrodotoxina es termoestable y, al igual que la saxitoxina, actúa bloqueando los canales del sodio en las membranas de las células nerviosas. Generalmente, los síntomas de la intoxicación por tetrodotoxina comienzan con una sensación de hormigueo en los dedos de las manos y de los pies, los labios y la lengua, seguida de náuseas, vómitos, diarrea y dolor epigástrico [28]. Con frecuencia se producen contracciones, temblores, ataxia, parálisis y la muerte [28]. La mortalidad es de alrededor del 60% en los casos que no se tratan. La mayor parte de la tetrodotoxina se acumula en el hígado, las vísceras y las huevas del pez globo. Hay que limpiar cuidadosamente el pescado antes de consumir el músculo comestible para proteger contra la intoxicación por tetrodotoxina.

Micotoxinas

Las micotoxinas son producidas por una gran variedad de hongos que pueden crecer y producir toxinas en una amplia variedad de alimentos [30]. La mayoría de las micotoxinas conocidas se han reconocido por su toxicidad para los animales domésticos alimentados con cereales forrajeros con moho.

Sin embargo, algunas micotoxinas son dignas de mención, porque se sabe que son peligrosas para los seres humanos.

Ergotismo

El ergotismo fue la primera enfermedad asociada a las micotoxinas reconocida. El moho responsable es *Claviceps purpurea,* que puede infectar los granos de centeno, trigo, cebada y avena. El último brote registrado de ergotismo se produjo en Europa en 1951. Está causado por un grupo de toxinas que se conocen como alcaloides del cornezuelo. Se manifiesta en dos formas: ergotismo gangrenoso y ergotismo convulsivo. El ergotismo gangrenoso, también conocido como fuego de San Antonio, se caracteriza por una sensación de ardor en los pies y las manos seguida de restricción progresiva del flujo sanguíneo a las manos y los pies que al final produce gangrena y pérdida de los miembros. El ergotismo convulsivo se caracteriza por alucinaciones que conducen a crisis convulsivas y a veces a la muerte. Las prácticas agrícolas modernas y los métodos de molienda del grano han eliminado prácticamente el problema del ergotismo.

Aleucia tóxica alimentaria

La aleucia tóxica alimentaria (ATA) se observó en Rusia durante la Segunda Guerra Mundial y se asoció al consumo de mijo almacenado durante los meses de invierno, que contenía tricotecenos. Los tricotecenos son un grupo de micotoxinas que producen los hongos del género *Fusarium.* La ATA se produce en cuatro etapas. En la primera etapa, los individuos afectados experimentan sensaciones de ardor en la boca, la garganta y el esófago, y 1-3 días después se producen diarrea, náuseas y vómitos. Los síntomas digestivos cesan después de alrededor de 9 días. La segunda etapa de la ATA comienza durante la segunda semana y dura hasta el segundo mes. Consiste en destrucción de la médula ósea, leucemia, agranulocitosis, anemia y pérdida de plaquetas. Al final de esta etapa empiezan a aparecer hemorragias pequeñas. La tercera etapa de la ATA dura 5-20 días y se produce la pérdida total de la médula ósea, con angina necrótica, sepsis, agranulocitosis total, fiebre moderada, hemorragias más grandes en la piel y aparición de lesiones cutáneas necróticas. Generalmente, se desarrolla neumonía bronquial junto con abscesos y hemorragias en los pulmones. La cuarta etapa de la ATA es la muerte, que se produjo en alrededor del 80% de los casos en los 3 meses siguientes al inicio de los síntomas. Debido a las circunstancias en el momento de este brote, no se consiguió identificar la especie exacta de *Fusarium* y los tricotecenos responsables de la ATA. No se determinó el grado de contaminación del mijo con tricotecenos.

Los mohos *Fusarium* son muy frecuentes en los cultivos de cereales en todo el mundo. Las micotoxinas tricotecenos siguen produciéndose en concentraciones muy bajas en muchos alimentos con cereales. Sin embargo, desde el brote inicial, ninguna enfermedad aguda en los seres humanos ni la ATA se han atribuido a la intoxicación por tricotecenos. Todavía no se

conocen los efectos de la ingestión de concentraciones bajas de tricotecenos tóxicos en los seres humanos.

Componentes de origen natural

Muchos hongos, algunas plantas y algunos animales contienen concentraciones peligrosas de diversas sustancias tóxicas naturales. Estos hongos, plantas y animales no se deben consumir, pero en ocasiones se ingieren de forma accidental o intencionada y producen enfermedades transmitidas por alimentos. Además, muchas plantas y animales contienen concentraciones de sustancias tóxicas naturales que probablemente no son peligrosas para los seres humanos que ingieren las cantidades típicas de estos alimentos, pero la ingestión de cantidades anormalmente grandes de estos alimentos y sus sustancias tóxicas naturales puede ser peligrosa. Algunas sustancias tóxicas naturales se inactivan o eliminan durante el procesamiento o la preparación de los alimentos antes de su consumo. Si no se siguen esos métodos de elaboración y preparación, pueden producirse enfermedades transmitidas por los alimentos.

Animales tóxicos

Muy pocas especies de animales son tóxicas, aunque se sabe que existen varias especies de peces y otros animales marinos tóxicos. El pez globo es el ejemplo más conocido, aunque la toxina en realidad puede provenir de las bacterias [28,29].

Los tejidos y los productos animales también contienen muy pocas sustancias tóxicas naturales que podrían causar reacciones adversas si se ingieren en cantidades anormalmente grandes. Las vitaminas liposolubles, especialmente la vitamina A, sirven como ejemplo. Se han producido casos de intoxicación por vitamina A en los exploradores polares que consumen hígado de oso polar y en los lactantes debido a la alimentación con dietas ricas en vitamina A (p. ej., hígado de pollo y leche enriquecida) y carotenoides (p. ej., puré de zanahoria), al mismo tiempo que se les administran suplementos vitamínicos diarios [31].

Plantas tóxicas

En la naturaleza existen muchas plantas tóxicas [32]. Los ejemplos clásicos son la cicuta de agua y la dulcamara que se utilizaban en los siglos pasados para envenenar a los enemigos. Los consumidores que compran alimentos comerciales por lo general pueden evitar la ingestión de plantas venenosas, pero se producen intoxicaciones entre los individuos que cosechan sus propios alimentos en la naturaleza. Por ejemplo, una pareja de ancianos falleció después de confundir la dedalera con consuelda cuando recogían hierbas para el té; la dedalera contiene digital. En otro ejemplo, un miembro del equipo de un curso de supervivencia en el desierto murió después de comer una ensalada preparada en parte con una especie de *Datura*, el

estramonio, que contiene alcaloides tropano, entre ellos atropina. Aunque la atropina es una sustancia farmacéutica útil, su ingestión a partir de fuentes naturales en dosis no controladas puede ser mortal. La atropina tiene potentes propiedades anticolinérgicas, y los individuos que ingieren estramonio y otras plantas que contienen alcaloides tropano sufren efectos neurotóxicos. Se podrían proporcionar muchos más de estos ejemplos.

También se producen intoxicaciones por plantas tóxicas debido al consumo de productos comercializados, pero es menos frecuente. En un brote bien investigado, se vendió un té de hierbas contaminado con *Senecio longilobus*, una planta tóxica muy conocida [33]. Este té, llamado yerba gordolobo, fue adquirido por la población mexicanoamericana de Arizona como una cura para el cólico, las infecciones víricas y la congestión nasal en los lactantes. Varios lactantes murieron. El *Senecio* y muchas otras plantas contienen un grupo de sustancias químicas conocidas como alcaloides de pirrolicidina, que pueden causar síntomas agudos y crónicos. En dosis bajas crónicas producen cáncer de hígado y cirrosis. Los síntomas agudos relacionados con la infusión de hierbas contaminadas fueron ascitis, hepatomegalia, hepatopatía venooclusiva, dolor abdominal, náuseas, vómitos, cefalea y diarrea [33]. La muerte se produjo debido a insuficiencia hepática.

En ocasiones se producen intoxicaciones por plantas debido a la adición intencionada de estas sustancias a los alimentos. El ejemplo más frecuente es la adición intencionada de marihuana a productos de panadería.

Muchos alimentos de origen vegetal contienen sustancias tóxicas naturales en dosis que no son peligrosas, por lo menos de forma aguda, a no ser que se consuman grandes cantidades del alimento. Algunos ejemplos son la solanina y la chaconina en las patatas, los oxalatos en las espinacas y el ruibarbo, compuestos de furano en las batatas dañadas por el moho, y los glucósidos cianogénicos en las habas, la yuca y muchos huesos de fruta [34].

Los glucósidos cianogénicos, por ejemplo, pueden liberar cianuro debido a la actividad enzimática que se produce durante el almacenamiento y el procesamiento de los alimentos, o por el contacto con los ácidos gástricos. Las variedades comerciales de habas contienen cantidades mínimas de estos glucósidos cianogénicos, una proporción de cianuro de hidrógeno (HCN) de 10 mg por 100 g de habas (peso húmedo). La dosis oral letal de cianuro para los seres humanos es de 0,5 mg/kg, por lo que un adulto de 70 kg tendría que ingerir 35 mg de cianuro, una cantidad que requeriría el consumo de al menos 350 g de habas. Es poco probable que se consuman estas cantidades, y no se han notificado enfermedades humanas causadas por la intoxicación con cianuro por el consumo de habas. Las variedades silvestres de habas contienen concentraciones mucho más altas de glucósidos cianogénicos (hasta 300 mg de HCN/100 g) y su consumo probablemente sería peligroso. En África y América del Sur se han producido intoxicaciones con cianuro por el consumo de yuca, que a veces se ingiere en grandes cantidades debido a la falta de otros alimentos [34]. También se ha producido intoxicación por cianuro por la ingestión de huesos de frutas, sobre todo cuando se trituran los

huesos junto con la fruta en los procesadores de alimentos durante la preparación de mermeladas y vinos. Los síntomas de la intoxicación por cianuro son un inicio rápido de entumecimiento periférico y mareos, confusión mental, estupor, cianosis, espasmos, convulsiones, coma y muerte.

Muchos componentes tóxicos de las plantas se inactivan o eliminan durante el procesamiento y la preparación. Por ejemplo, la soja cruda contiene inhibidores de la tripsina, lectinas, inhibidores de la amilasa, saponinas y varias antivitaminas. Afortunadamente, estas sustancias tóxicas se inactivan durante los procesos de calentamiento y de fermentación a los que se somete la soja. Si no se eliminan o se inactivan estos tóxicos, puede producirse una enfermedad transmitida por los alimentos. Por ejemplo, las alubias crudas contienen lectinas, que normalmente se inactivan durante la cocción. En el Reino Unido, los inmigrantes que no conocen la importancia de la cocción completa han consumido alubias poco cocinadas que han causado náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea hemorrágica debido a las lectinas.

Hongos tóxicos

Muchas especies de hongos son tóxicas. Recoger setas en la naturaleza puede ser una práctica peligrosa. En EE. UU. se producen intoxicaciones todos los años por la ingestión de setas venenosas. Estas setas contienen varias sustancias tóxicas naturales, que pueden clasificarse en los grupos I-VI [35].

Las toxinas del grupo I son las más peligrosas, y entre ellas se encuentran la amatoxina y la falotoxina. La amatoxina la produce la *Amanita phalloides* (la oronja). La intoxicación por amatoxina se produce en tres fases. La primera fase consiste en dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea e hiperglucemia, que aparecen 6-24 h después de la ingestión de los hongos. Después se produce un corto período de remisión. En la tercera fase, con frecuencia mortal, se producen disfunción hepática y renal grave, hipoglucemia, convulsiones, coma y muerte. La muerte por shock hipoglucémico se produce 4-7 días después de la aparición de los síntomas.

Las toxinas del grupo II son hidracinas. La giromitrina, producida por *Gyromitra esculenta* (o colmenilla), es el ejemplo más conocido. La ingestión de estos hongos causa síntomas que consisten en sensación de hinchazón, náuseas, vómitos, diarrea acuosa o hemorrágica, dolor abdominal, calambres musculares, debilidad y ataxia, que aparecen tras un tiempo de latencia de 6-12 h.

La toxina más característica del grupo III es la muscarina, que afectan al sistema nervioso autónomo. La muscarina se encuentra en la *Amanita muscaria*, a veces asociada a toxinas del grupo I. Los síntomas consisten en sudoración, salivación, lagrimeo con visión borrosa, calambres abdominales, diarrea acuosa, miosis, hipotensión y pulso lento, y aparecen rápidamente después de la ingestión de los hongos tóxicos.

Las toxinas del grupo IV solo causan síntomas cuando se ingieren con bebidas alcohólicas. El mejor ejemplo es la coprina, una toxina producida por

Coprinus atramentarius. Los síntomas consisten en rubefacción de la cara y el cuello, distensión de las venas del cuello, inflamación y hormigueo de las manos, sabor metálico, taquicardia e hipotensión, que progresan a náuseas y vómitos. Los síntomas comienzan en los 30 min siguientes a la ingestión de los hongos y pueden durar hasta 5 días.

Las toxinas de los grupos V y VI actúan principalmente sobre el sistema nervioso central y producen alucinaciones. Entre las toxinas del grupo V se encuentran el ácido iboténico y el muscimol, y causan mareos, somnolencia seguida de actividad hipercinética, confusión, delirio, descoordinación, tambaleo, espasmos musculares, amnesia parcial, un sueño similar al coma y alucinaciones, que empiezan de 30 min a 2 h después de la ingestión. La *Amanita muscaria* es una buena fuente de toxinas del grupo V.

Entre las toxinas del grupo VI se encuentran la psilocibina y la psilocina. Los síntomas de las toxinas del grupo VI comprenden estado de ánimo placentero o agresivo, ansiedad, risa sin motivo e hilaridad, movimientos compulsivos, debilidad muscular, somnolencia, alucinaciones y sueño. Las toxinas del grupo VI se encuentran en el hongo mexicano *Psilocybe mexicana.* Generalmente, los síntomas comienzan 30-60 min después de la ingestión de las setas y la recuperación suele ser espontánea a las 5-10 h. Cuando la dosis de las toxinas del grupo VI es alta, pueden producirse secuelas prolongadas y graves, e incluso la muerte.

Trastornos alimentarios metabólicos

Como las alergias alimentarias, los trastornos alimentarios metabólicos afectan solo a ciertos individuos de la población. Estas personas son más sensibles a ciertas sustancias químicas de los alimentos porque carecen de la enzima necesaria para metabolizar una sustancia determinada o porque tienen una anomalía genética que les hace especialmente susceptibles a los efectos tóxicos de una sustancia química en particular contenida en los alimentos. Los mejores ejemplos de trastornos alimentarios metabólicos son la intolerancia a la lactosa y el fabismo.

Intolerancia a la lactosa

La intolerancia a la lactosa se asocia a una deficiencia hereditaria de la cantidad de enzima β-galactosidasa en el intestino delgado [36,37]. La β-galactosidasa es necesaria para la hidrólisis del disacárido de la leche, la lactosa, en sus componentes monosacáridos, la glucosa y la galactosa. La glucosa y la galactosa pueden absorberse y utilizarse para el metabolismo energético, pero la lactosa no puede absorberse sin hidrólisis previa. Si la actividad de la β-galactosidasa es insuficiente, la lactosa de la leche o los productos lácteos se hidroliza de forma incompleta. La lactosa no digerida entra en el colon, donde la gran cantidad de bacterias la convierten en CO_2, H_2 y H_2O. Los síntomas asociados a la intolerancia a la lactosa son calambres abdominales, flatulencia y diarrea espumosa.

Casi todas las personas nacen con niveles suficientes de actividad de la β-galactosidasa, pero estos niveles van disminuyendo a medida que aumenta la edad. En algún punto, los niveles de actividad de la β-galactosidasa pueden ser insuficientes para manejar la carga de lactosa que se ingiere en la dieta. Los síntomas de la intolerancia a la lactosa pueden aparecer al principio de la adolescencia y suelen empeorar con la edad. Muchos individuos con intolerancia a la lactosa pueden tolerar cierta cantidad de lactosa en la dieta, que suele ser la cantidad que se encuentra en un vaso de leche de 235 ml [38]. El grado de tolerancia puede disminuir al avanzar la edad.

La intolerancia a la lactosa es un rasgo hereditario. Afecta solo a alrededor de un 6-12% de todos los caucásicos, pero puede afectar al 60-90% en algunos grupos étnicos, como las personas de color americanas, los nativos americanos, los hispanos, los asiáticos, los judíos y los árabes [36].

La intolerancia a la lactosa se trata con dietas de eliminación de productos lácteos, aunque por lo general pueden consumirse algunos productos lácteos sin que causen daño, como el yogur si contiene cultivos de bacterias vivas con β-galactosidasa [36]. La leche hidrolizada sin lactosa también está disponible en muchos mercados.

Fabismo

El fabismo está causado por la ingestión de habas o por la inhalación del polen de la planta *Vicia faba* en individuos con una deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) en sus eritrocitos [39,40]. La deficiencia de G6PDH en los eritrocitos es la deficiencia enzimática más frecuente en el mundo, y tal vez afecta a 100 millones de personas. Es más frecuente entre los kurdos, los iraquíes, los iraníes, los sardos, los griegos chipriotas, las personas de color americanas y algunas poblaciones africanas. Esta deficiencia es prácticamente desconocida en los europeos del norte, los indios de América del Norte y los esquimales. La G6PDH es una enzima crítica esencial para el mantenimiento de los niveles adecuados de la forma reducida del glutatión (GSH) y la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) en los eritrocitos. El GSH y la NADPH protegen la membrana de los eritrocitos de la oxidación. Las habas contienen dos potentes oxidantes de origen natural, la vicina y la convicina. Estos oxidantes pueden dañar la membrana de los eritrocitos en personas con deficiencia de la G6PDH, pero no en las personas normales. En los individuos sensibles, el consumo de habas produce anemia hemolítica aguda. Los síntomas típicos son palidez, fatiga, disnea, náuseas, dolor abdominal y/o dolor de espalda, fiebre y escalofríos. En unos pocos casos graves pueden producirse hemoglobinuria, ictericia e insuficiencia renal. El fabismo no es una enfermedad frecuente en EE. UU., porque no suelen consumirse habas. Se presenta principalmente en la zona del Mediterráneo, Oriente Medio, China y Bulgaria, donde el rasgo genético es bastante prevalente y las habas se consumen con mayor frecuencia. La deficiencia de G6PDH no suele reconocerse en estos pacientes hasta que la ingestión de habas causa hemólisis sintomática y a veces grave [37,38].

Bibliografía

1. Press E, Yeager L. Food "poisoning" due to sodium nicotinate. Report of an outbreak and a review of the literature. *Am J Public Health Nations Health*. 1962;52:1720–1728.
2. Burkhalter J, Shore M, Wollstadt L, et al. Illness associated with high levels of niacin in cornmeal–Illinois. *CDC Morb Mortal Wkly Rep*. 1981;30(1):11–12.
3. Wolk BJ, Ganetsky M, Babu KM. Toxicity of energy drinks. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24:243–251.
4. Taylor SL, Byron B. Probable case of sorbitol-induced diarrhea. *J Food Prot*. 1984;47:249.
5. Kilbourne EM, Rigau-Perez JG, Heath Jr CW, et al. Clinical epidemiology of toxic oil syndrome: manifestations of a new illness. *N Engl J Med*. 1983;309:1408–1414.
6. Gelpi E, de la Paz MP, Terracini B, et al. The Spanish toxic oil syndrome 20 years after onset: a multidisciplinary review of scientific knowledge. *Environ Health Perspect*. 2002;110:457–464.
7. Rodriguez M, Nogura AE, Del Villaras S, et al. Toxic synovitis from denatured rapeseed oil. *Arthritis Rheum*. 1982;25:1477–1480.
8. Ferrer A, Cabral R. Toxic epidemics caused by alimentary exposure to pesticides. *Food Addit Contam*. 1991;8:755–776.
9. Goldman LR, Beller M, Jackson RL. Aldicarb food poisonings in California, 1985-1988; toxicity estimates for humans. *Arch Environ Health*. 1990;45:141–147.
10. Goes EA, Savage EP, Gibbons G, Aaronson M, Ford SA, Wheeler HW. Suspected foodborne carbamate pesticide intoxication associated with ingestion of hydroponic cucumbers. *Am J Epidemiol*. 1980;111:254–260.
11. Taylor SL, Nordlee JA, Kapels LM. Foodborne toxicants affecting the lung. *Pediatr Allergy Immunol*. 1991;3:180–187.
12. Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72:745–752.
13. Schmid R. Cutaneous porphyria in Turkey. *N Engl J Med*. 1960;268:397–398.
14. Keating JP, Lell ME, Straus AW, Zarkowsky H, Smith GE. Infantile methemoglobinemia caused by carrot juice. *N Engl J Med*. 1973;288:825–826.
15. Dewdney JM, Edwards RG. Penicillin hypersensitivity–is milk a significant hazard? a review. *J R Soc Med*. 1984;77:866–877.
16. Ekino S, Susa M, Nimomiya T, Imamura K, Kitamura T. Minamata disease revisited: an update on the acute and chronic manifestations of methyl mercury poisoning. *J Neurol Sci*. 2007;262:131–144.
17. Dickey RW, Plakas SM. Ciguatoxin: a public health perspective. *Toxicon*. 2010;56:123–136.

18. Farstad DJ, Chow T. A brief case report and review of ciguatera poisoning. *Wilderness Environ Med*. 2001;12:263–269.
19. Paredes I, Rietjens IM, Vieites JM, Carbado AG. Update of risk assessment of main marine biotoxins in the European Union. *Toxicon*. 2011;58:336–354.
20. Russell FE, Egen NB. Ciguatoxic fishes, ciguatoxin (CTX) and ciguatera poisoning. *J Toxicol Toxin Rev*. 1991;10:37–62.
21. Mines D, Stahmer S, Shephard SM. Poisonings–food, fish, shellfish. *Emerg Med Clin North Am*. 1997;13:157–177.
22. Etheridge SM. Paralytic shellfish poisoning: seafood safety and human health perspective. *Toxicon*. 2010;56:108–122.
23. Gessner BD, Middaugh JP. Paralytic shellfish poisoning in Alaska: a 20-year retrospective analysis. *Am J Epidemiol*. 1995;141:766–770.
24. Perl TM, Bedard L, Kosatsky T, Hockin JC, Todd ECD, Remis RS. An outbreak of toxic encephalopathy caused by eating mussels contaminated with domoic acid. *N Engl J Med*. 1990;322:1775–1780.
25. Lefebvre KA, Robertson A. Domoic acid and human exposure risks: a review. *Toxicon*. 2010;56:218–230.
26. Kumar KP, Kumar SP, Nair GA. Risk assessment of the amnesic shellfish poison, domoic acid, on animals and humans. *J Environ Biol*. 2009;30:319–325.
27. Rossini GP, Hess P. Phycotoxins: chemistry, mechanism of action and shellfish poisoning. *EXS*. 2010;100:65–122.
28. Hwang DF, Noguchi T. Tetrodotoxin poisoning. *Adv Food Res*. 2007;52:141–236.
29. Miyazawa K, Noguchi T. Distribution and origin of tetrodotoxin. *J Toxicol Toxin Rev*. 2001;20:11.
30. Richard JL. Some major mycotoxins and their mycotoxicoses–an overview. *Int J Food Microbiol*. 2007;119:3–10.
31. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine *Dietary Reference Intakes–A Risk Assessment Model for Establishing Upper Intake Levels for Nutrients*. Washington, DC: National Academies Press; 1998.
32. Smith RA, Poisonous plants. Hui YH, Gorham JR, Murrell KD, Cliver DO, eds. *Foodborne Disease Handbook: Diseases Caused by Hazardous Substances*, vol. 3. New York: Marcel Dekker; 1994:187–226.
33. Huxtable RJ. Herbal teas and toxins: novel aspects of pyrrolizidine poisoning in the United States. *Perspect Biol Med*. 1980;24:1–14.
34. Beier RC, Nigg HN, Toxicology of naturally occurring chemicals in foods. Hui YH, Gorham JR, Murrell KD, Cliver DO, eds. *Foodborne Disease Handbook: Diseases Caused by Hazardous Substances*, vol. 3. New York: Marcel Dekker; 1994:1–186.
35. Spoerke Jr DG, Mushrooms: epidemiology and medical management. Hui YH, Gorham JR, Murrell KD, Cliver DO, eds. *Foodborne Disease Handbook: Diseases Caused by Hazardous Substances*, vol. 3. New York: Marcel Dekker; 1994:433–462.

36. Stear GIJ, Horsburgh K, Steinman HA. Lactose intolerance–a review. *Curr Allergy Clin Immunol*. 2005;18:114–119.
37. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice–myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:93–103.
38. Savaiano DA, Boushey CJ, McCabe SB. Lactose intolerance symptoms assessed by meta-analysis: a grain of truth that leads to exaggeration. *J Nutr*. 2006;136:1107–1113.
39. Marquardt RR, Wang N, Arbid MS. Pyrimidine glycosides. In: D'Mello JPF, ed. *Handbook of Plant and Fungal Toxicants*. Boca Raton FL: CRC Press; 1997:139–155.
40. Schuurman M, Van Waardenburg D, Da Costa J, Niemarkt H, Leroy P. Severe hemolysis and methemoglobinemia following fava bean ingestion in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: case report and literature review. *Eur J Pediatr.* 2009;168:779–782.

41

Toxinas de pescados y mariscos

Soheil Chegini[1]

Sarah J. Austin[2]

Dean D. Metcalfe[2]

[1] *Exton Allergy & Asthma Associates, Exton, PA, USA*

[2] *Laboratory of Allergic Diseases, Division of Intramural Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA*

Conceptos clave

- La intoxicación por pescados y mariscos es infrecuente en regiones no endémicas, pero puede ser responsable de reacciones adversas a estos alimentos.
- Las toxinas marinas producen síndromes con manifestaciones digestivas y neurológicas agudas principalmente, que a menudo remedan reacciones alérgicas.
- La intoxicación por marisco y pescado puede provocar síntomas similares en varias personas que compartieron el alimento y muestran características «endémicas».
- La ausencia de antecedentes de alergia al pescado y al marisco y su tolerancia posterior apuntan a intoxicación y ayudan a descartar una etiología alérgica.
- El conocimiento de los síndromes tóxicos específicos por marisco y pescado es necesario para tenerlos en cuenta en

el diagnóstico diferencial y obtener la anamnesis apropiada y recoger muestras para confirmar el diagnóstico e instaurar el tratamiento correcto.

Introducción

Pescados y mariscos son alimentos nutritivos que constituyen elementos deseables de una dieta saludable. Sin embargo, los alimentos marinos, incluidos pescado, gambas, langostas, cangrejos, mejillones y almejas, son una de las causas más frecuentes de alergia alimentaria [1]. El diagnóstico diferencial de la alergia a estos alimentos es extenso y comprende auténticas reacciones de hipersensibilidad, reacciones alérgicas a componentes distintos de pescado y marisco, reacciones a toxinas de estos y reacciones adversas a contaminantes alimentarios, como restos de antibióticos. Otros diagnósticos que hay que tener en cuenta son reacciones adversas a aditivos alimentarios asociados, por ejemplo, sulfitos o glutamato monosódico (GMS) (tabla 41.1) [2].

Tabla 41.1

Diagnóstico diferencial de las intoxicaciones asociadas a pescados y mariscos.

A. Intoxicación por pescados y mariscos
  1. Intoxicación por pescado
    a. Ciguatera
    b. Escombroidosis (histamina)
    c. Intoxicación por tetrodotoxina (pez globo)
  2. Intoxicación por marisco
    a. Paralítica
    b. Neurotóxica
    c. Amnésica
    d. Diarreica
    e. Por azaspirácidos

B. Infecciones e intoxicaciones bacterianas
  1. Toxinas bacterianas
    a. *Clostridium botulinum*
    b. *Staphylococcus aureus*
  2. Infecciones bacterianas
    a. *Vibrio cholerae*
    b. *Vibrio parahemolyticus*
    c. *Vibrio vulnificus*
  3. Infecciones víricas
    a. Virus entéricos Norwalk y tipo Norwalk

Puesto que la alergia al pescado y al marisco mediada por IgE está cubierta en otros capítulos del texto, en este nos centraremos en los distintos tipos de intoxicación por estos alimentos, y haremos hincapié especialmente en aspectos importantes del cuadro clínico, las especies marinas más implicadas y su distribución geográfica global. El objetivo es aportar información que esperamos que sea útil para reconocer estas reacciones, establecer el diagnóstico correcto, y diferenciarlas de la alergia al pescado y al marisco. Revisaremos el conocimiento actual sobre los mecanismos de toxicidad y los métodos de detección y cuantificación de varias toxinas marinas, así como el tratamiento global y las medidas preventivas.

Generalidades

La intoxicación por peces escombroides y ciguatera, intoxicación paralítica por mariscos (IPM), intoxicación por pez globo (IPG) y otras formas de intoxicación neurotóxica por mariscos resultan de las toxinas presentes en los propios alimentos. La intoxicación debida a estas toxinas provoca principalmente manifestaciones digestivas y neurológicas agudas. Estas reacciones remedan con frecuencia reacciones alérgicas en su presentación en servicios y consultas de urgencias [3-5]. Del mismo modo, las bacterias y toxinas bacterianas en el contexto de ingesta de pescado y marisco pueden causar síntomas digestivos y sistémicos que también se confunden con la alergia alimentaria.

La intoxicación por pescado se clasifica en dos categorías según la presencia o ausencia de toxina en el momento de la captura. En la ciguatera y la intoxicación por pez globo, la toxina está presente en el pez vivo, mientras que en la escombroidosis, la sustancia causante de la reacción se produce por bacterias contaminantes únicamente después de la captura del pescado. La IPG se asocia con una alta tasa de mortalidad, a diferencia de la escombroidosis y la ciguatera, trastornos autolimitados que se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. La IPG puede ser grave y potencialmente mortal, pero otras intoxicaciones por marisco suelen ser transitorias, autolimitadas y rara vez letales. El tratamiento es fundamentalmente de soporte.

En EE. UU., las intoxicaciones por marisco y pescado, principalmente escombroidosis e intoxicación por pescado con ciguatera (IPC) (tabla 41.2), son responsables de cerca del 4% de todos los brotes comunicados de enfermedad relacionada con alimentos y menos del 1% de las comunicadas por los Centers for Disease Control [11-13] (tabla 41.3). Esto es significativamente menor que el 17,8% publicado para el período 1978-1987 [6]. En Australia, de 1995 a 2000, la IPC y la escombroidosis fueron responsables del 11 y el 3% de todos los brotes por alimentos, respectivamente [14]. En el mundo, la ciguatera es la intoxicación descrita con más frecuencia en asociación con pescados y mariscos [15].

Tabla 41.2

Epidemiología de las intoxicaciones por pescados y mariscos en EE. UU. de 1978 a 2009.

	Escombroidosis		Ciguatera		IPG		INTM		IPM	
Año	*Brotes*	*Casos*	*Brotes*	*Casos*	*Brotes*	*Casos*	*Brotes*	*Casos*	*Brotes*	*Casos*
1978	7	30	19	56					4	10
1979	14	134	21	91					1	3
1980	28	151	15	52					5	116
1981	9	93	30	219						
1982	18	58	8	37					1	5
1983	13	271	13	43						
1984	12	53	18	78						
1985	14	56	26	104					2	3
1986	20	60	18	70	1	3	1	3		
1987	22	98	11	35						
1988	16	65	4	8					1	6
1989	17	80	19	66						
1990	11	194	11	44					2	24
1991	17	40	7	50					2	35
1992	15	135	1	8						
1993	5	21	13	44						
1994	21	83	11	54					3	29
1995	16	91	10	27					1	7
1996	19	55	9	32						
1997	22	92	18	65					2	4
1998	29	182	19	87					1	6
1999	30	97	15	53					1	3
2000	37	136	19	67			1	3	4	12
2001	36	187	26	88			2	4		
2002	16	60	22	79					2	25
2003	43	219	19	62					1	2
2004	33	104	10	31					2	4
2005	26	115	10	38			1	4		
2006	32	113	10	45	1	2	2	15		
2007	20	74	14	84	1	2	1	3	1	4
2008	12	55	15	104					1	3
2009	7	32	10	36						
Suma	637	3.234	471	1.957	3	7	8	32	37	301
Media anual	20	101	15	61	< 0,1	0,2	0,3	1	1	9

Fuente: Recopilado a partir de las referencias bibliográficas 6-10.

Número de brotes y casos comunicados a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Tabla 41.3

Contribución relativa de brotes y casos asociados con toxinas marinas a las enfermedades transmitidas por alimentos en EE. UU. y territorios estadounidenses (2001-2008).

	Brotes								Enfermedades							
	2001-2005		2006		2007		2008		2001-2005		2006		2007		2008	
	Total anual (media)		Total		Total		Total		Total anual (media)		Total		Total		Total	
Etiología	N.º	%[a]	N.º	%[a]	N.º	%[a]	N.º	%[a]	N.º	%[a]	N.º	%[a]	N.º	%[a]	N.º	%[a]
Toxina escombroide/histamina	30	3 (4)	32	3 (4)	20	2 (3)	12	1 (2)	117	0 (1)	113	0 (1)	74	0	55	0
Ciguatoxina	17	1 (2)	10	1	14	1 (2)	14	1 (2)	59	0	45	0	84	0 (1)	81	0
Intoxicación neurotóxica por marisco	1	0	2	0	1	0	–	0	2	0	15	0	3	0	–	–
Tetrodotoxina del pez globo	–	–	1	0	1	0	–	0	–	–	2	0	2	0	–	–
Intoxicación paralítica por marisco	1	0	–	–	1	0	1	<1	2	0	–	–	4	0	3	0
Todas las toxinas de mariscos y pescados	49	4 (6)	45	4 (5)	37	3 (5)	27	3 (4)	180	1	175	1	167	1	139	1
Todas las causas conocidas	758	64	884	70	698	64	666	64	18.981	74	22.510	81	15.477	73	18.240	79
Todas las causas	1.179	100	1.270	100	1.097	100	1.034	100	25.702	100	27.634	100	21.244	100	23.152	100

Fuente: Recopilado a partir de las referencias bibliográficas 11-13.

[a] El porcentaje de brotes y casos se calculó de acuerdo con todos los comunicados a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Los números entre paréntesis denotan el porcentaje de brotes relacionados con toxinas de pescados y mariscos y casos con una etiología definida.

Los datos nacionales sobre vigilancia de las intoxicaciones relacionadas con pescados y mariscos en EE. UU. se basan en brotes de enfermedad alimentaria aguda comunicados por los departamentos de salud estatales a los CDC. Desde 1978 se han comunicado anualmente un promedio de 20 brotes de escombroidosis, con más de 100 casos. La IPC ocupa el segundo lugar, con cerca de 15 brotes al año y más de 60 casos. La IPM ha sido la intoxicación por mariscos descrita con más frecuencia en EE. UU., con una media de un brote y nueve casos al año. A lo largo de un período de 32 años, solo se han comunicado tres brotes de IPG que afectaron a siete personas, y ocho brotes de intoxicación neurotóxica por mariscos (INTM), con 32 individuos afectados (v. tabla 41.2). No obstante, es probable que estas cifras subestimen la incidencia real de intoxicación por pescados y mariscos, ya que algunos casos se quedan sin diagnosticar y muchos no son comunicados a las autoridades sanitarias. Por ejemplo, incluso en el área endémica de Queensland, Australia, se ha calculado que solo se comunican a la base de datos local cerca del 20% de los casos de ciguatera [16].

La inmensa mayoría de las enfermedades asociadas a mariscos son de origen infeccioso, bacteriano o vírico, y el virus Norwalk probablemente sea el responsable de la mayor parte de los casos de gastroenteritis. El consumo de mariscos contaminados provoca una gran variedad de síntomas, según las toxinas presentes, su concentración en el marisco y la cantidad de marisco contaminado ingerido. Se han identificado cinco tipos distintos de intoxicación por mariscos: IPM, INTM, intoxicación diarreica por marisco (IDM), intoxicación amnésica por marisco (IAM) e intoxicación por azaspirácidos del marisco (IAZ). Excepto la IAM, causada por la toxina de diatomeas, ácido domoico (AD), todos esos síndromes y la IPC están causados por toxinas de dinoflagelados. Los dinoflagelados son biflagelados unicelulares que pertenecen a una familia de eucariotas primigenias,

Alveolata. Existen aproximadamente 2.000 especies de dinoflagelados y la mayoría son especies marinas conocidas sobre todo por su capacidad de formar floraciones de algas nocivas (FAN). Menos de 100 especies de dinoflagelados producen toxinas. Sin embargo, las toxinas pueden producirse en masa debido al extraordinario potencial de proliferación de los dinoflagelados, y la concentración de toxinas aumenta dentro de los organismos marinos que los ingieren, y después en los organismos más grandes que se alimentan a su vez de los más pequeños [17]. Las toxinas responsables de las manifestaciones clínicas suelen producirse en los meses de verano más cálidos y después se concentran en moluscos bivalvos alimentados por filtración, como almejas y mejillones. Hasta donde sabemos, solo unas 30 especies de dinoflagelados y unas pocas de diatomeas causan enfermedad humana, y aún menos son potencialmente mortales [18].

Por lo general, las toxinas marinas no alteran el aspecto, sabor ni olor de pescados y mariscos, y no se inactivan por la temperatura ni el ácido gástrico. La mayor frecuencia de FAN y el aumento de producción de biotoxinas por parte de los dinoflagelados marinos han sido atribuidos en parte a la eutrofización antrópica [19]. La frecuencia de casos de IPC registrada por el South Pacific Epidemiological and Health Information Service (SPEHIS) parece correlacionarse con variables ambientales tales como el índice de oscilación sureña (IOS) y la temperatura de la superficie del mar (TSM) [20,21]. Sin embargo, la incidencia de intoxicaciones por mariscos está disminuyendo aparentemente, con más probabilidad debido a la vigilancia exhaustiva, cierre de playas y mayor conocimiento del público en general. Se recomienda que el público evite recoger mariscos de áreas conocidas por la aparición de mareas rojas y se abstenga de consumir mariscos sospechosos que deberían ser remitidos a las autoridades sanitarias para su investigación [22].

La intoxicación por pescados y mariscos es en gran medida un problema regional, y los casos suelen concentrarse en áreas endémicas. Sin embargo, las intoxicaciones asociadas con pescados y mariscos importados son una excepción, porque se producen esporádicamente sin un patrón geográfico. En el momento actual, bastante más de la mitad de los pescados y mariscos de EE. UU. son importados. A medida que crece la exportación de peces de arrecife de áreas tropicales, la intoxicación por animales marinos se ha convertido en un problema más generalizado. La mayoría de los riesgos actuales para la salud asociados a la contaminación de estos alimentos se originan en el medio ambiente y deberían ser abordados por el control de la recogida o en el punto de captura mediante la aplicación de los principios de análisis de riesgos y puntos críticos de control (ARPCC). Algunas intoxicaciones por pescados y mariscos, aunque aún no son un problema en EE. UU., podrían ser más frecuentes en este país a medida que el turismo internacional aumente y contemos con pescados y mariscos de distintas regiones del mundo. Por este motivo, resulta útil conocer estos síndromes clínicos.

Algunas toxinas marinas son alelopáticas: en la naturaleza sirven para inhibir el crecimiento de otras microalgas como mecanismo adaptativo. Es posible que los animales hayan evolucionado hasta adquirir la toxicidad mediante el secuestro de compuestos tóxicos de sus fuentes de alimento, que les confieren protección frente a depredadores que por este motivo han aprendido a evitarlos. Más recientemente se han descubierto dos nuevas clases de toxinas marinas capaces de causar enfermedad humana, azaspirácidos y espirólidos. Además, se ha identificado el origen de estas toxinas en el fitoplancton, presente en grandes extensiones del Atlántico.

La acuicultura es cada vez más importante en la producción de pescados y mariscos, lo que introduce nuevos problemas para la asistencia sanitaria y los médicos en ejercicio. El uso de alguicidas, antibióticos y compuestos antiparasitarios que dejan residuos detectables en pescados y mariscos criados en piscifactorías supone un riesgo posible para la salud humana. La ingeniería genética y los neoantígenos incorporados a pescados y mariscos o introducidos en otros alimentos de origen marino representan una fuente alternativa de antígenos con el potencial de causar sensibilización alérgica.

Intoxicaciones frecuentes asociadas con pescados

Escombroidosis (intoxicación por histamina)

La escombroidosis está caracterizada por un conjunto de síntomas digestivos, neurológicos, cardiovasculares y cutáneos, como náuseas, vómitos, diarrea, retortijones, cefalea punzante, palpitaciones, enrojecimiento, hormigueos, quemazón, prurito, hipotensión, urticaria y angioedema. En casos graves y en personas con asma, puede aparecer broncoespasmo. Los síntomas más frecuentes son hormigueos y sensación de quemazón alrededor de la boca, síntomas digestivos y exantema cutáneo. En ocasiones, los pacientes describen que el pescado sabe a pimienta o amargo, pero a menudo su sabor es completamente normal. Por lo general, el inicio de los síntomas es rápido, habitualmente en los 10-30 min siguientes a la ingesta del pescado contaminado. Los signos físicos pueden incluir eritema difuso con blanqueamiento, taquicardia, sibilancias e hipotensión o hipertensión. En ocasiones, las reacciones inmediatas son indistinguibles de la anafilaxia y la escombroidosis a menudo se diagnostica erróneamente de reacción alérgica [2-5].

La escombroidosis se debe a la ingesta de pescado que contiene concentraciones elevadas de histamina libre. Como la histamina es resistente a la temperatura, el cocinado del pescado o incluso las elevadas temperaturas usadas en los procesos de enlatado no previenen la escombroidosis [23]. Los síntomas son, por lo general, autolimitados y se resuelven en la inmensa mayoría de los casos en 4-10 h sin secuelas, por lo que no suele ser necesario un tratamiento específico. No obstante, los antihistamínicos H1 y H2 alivian los síntomas en casos graves [24]. La naturaleza leve y transitoria de la escombroidosis contribuye a la infracomunicación de esta enfermedad.

Inicialmente, la enfermedad se asoció con el consumo de peces escombroides. Escombroide significa tipo caballa *(Scomber).* Los peces de la familia *Scombroidea,* presentes en aguas templadas y tropicales, son atún, caballa, bonito y paparda. Más recientemente se han identificado especies no escombroides como causantes de esta intoxicación, por ejemplo, dorado, anjova, lucio, caballa, serviola, arenque, sardina y anchoa. Algunas de estas especies son productos marinos muy comercializados y han sido unos de los recursos más valiosos de la industria conservera [23]. En EE. UU., entre 1978 y 2009, la escombroidosis debida a dorado, atún y anjova fue la responsable de la mayoría de los casos comunicados a los CDC [6-10].

La histamina no está presente cuando los peces son capturados, sino que se produce después durante su descomposición por la descarboxilación de histidina libre, presente de forma natural en altas concentraciones en las especies de peces implicados en la escombroidosis [25]. La producción de

histamina se debe a la acción de la histidina-descarboxilasa, enzima producida por bacterias que crecen en el pez. Las bacterias entéricas *Morganella morganii, Klebsiella pneumoniae* y *Hafnia alvei* son las más implicadas. Estos organismos no se consideran flora natural de los peces vivos, y la contaminación se produce probablemente durante la captura y manipulación [27]. La temperatura óptima de esta reacción es entre 20 y 30 °C, y se previene con la refrigeración o descontaminación química. Los estudios experimentales han demostrado que la formación de histamina es prácticamente nula en peces conservados a 0 °C [25,26].

Aunque es posible que las concentraciones de histamina no se correlacionen con signos obvios de descomposición, el contenido en histamina puede usarse como índice de descomposición en ciertos peces. El pescado fresco normalmente contiene concentraciones de histamina de 10 ppm o 1 mg/100 g de carne de pescado. La confirmación de laboratorio de la escombroidosis se basa en demostrar un aumento de las concentraciones de histamina de 0,5 ppm en el tejido muscular del pescado sospechoso mediante un análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) [28,29].

Hace más de 50 años que se apuntó a la histamina como toxina causal, pero no fue hasta 1991 cuando fue posible documentar *in vivo* en personas la excreción urinaria de esta amina en cantidades superiores a las necesarias para producir toxicidad, asociada al síndrome clínico [30]. Posteriormente se constataron concentraciones elevadas de histamina plasmática en pacientes con escombroidosis [31]. Se han propuesto varias hipótesis para explicar por qué la histamina consumida en pescados putrefactos es más tóxica que la histamina pura ingerida por vía oral. Una de ellas postula la participación de otras sustancias termoestables producidas en el pescado por bacterias de la putrefacción, que inhiben el metabolismo de la histamina realizado por la flora intestinal y permiten la absorción de una proporción mayor de la histamina ingerida. Una segunda hipótesis plantea que el ácido urocánico, otro imidazol derivado de la histidina en el pescado en descomposición, podría inducir la desgranulación de mastocitos, y la liberación de histamina endógena potenciaría la histamina exógena consumida con el pescado en descomposición [32].

La escombroidosis se previene mediante la manipulación correcta y refrigeración inmediata del pescado en el momento de la captura y en el posterior almacenamiento, procesamiento y distribución hasta que es conservado o cocinado. El pescado debe enfriarse rápidamente a temperaturas por debajo de 10 °C en las 4 h siguientes a su captura, y almacenarse a 0-4 °C para mantener bajas las cifras de bacterias y concentraciones de histamina. A pesar de la gran expansión comercial en los últimos años, se ha avanzado mucho para asegurar la calidad y seguridad de los productos a base de pescado. Esto se debe, en gran medida, a la introducción de los estándares internacionales de higiene alimentaria y la aplicación de los principios del ARPCC [25,32].

Ciguatera

La IPC es un síndrome clínico que aparece tras el consumo de peces ciguatóxicos y cursa con síntomas característicos, digestivos, neurológicos y ocasionalmente cardiovasculares [33]. Los síntomas comienzan entre 30 min y 12 h después de la ingesta de pescado contaminado, según la gravedad de la intoxicación. Náuseas, vómitos, diarrea acuosa y dolor abdominal suelen aparecer en 3-6 h y típicamente duran 12-24 h. Los síntomas neurológicos se desarrollan a lo largo de 24 h y tienden a ser los más característicos y duraderos. Consisten en parestesias que inicialmente afectan a los labios, la lengua y la garganta, y después pueden extenderse a las extremidades, hipoestesia, disestesias, prurito, debilidad generalizada y ansiedad. La alodinia por frío (disestesia quemante o sensación de calor al tocar objetos o agua fría) es casi patognomónica de la ciguatera y a menudo se denomina incorrectamente «inversión térmica» [16]. Las parestesias no siguen los patrones de los dermatomas [34]. Los síntomas neurológicos suelen empeorar con el consumo de alcohol, el estrés y la actividad física [35]. Otros síntomas menos frecuentes son diaforesis, escalofríos, mareo, cefalea, visión borrosa, postración, mialgias, boca seca, alteraciones del gusto o sabor metálico, y dolor dental o sensación de que las piezas dentarias están sueltas. La debilidad puede durar 1-7 días. La duración media de la enfermedad aguda es típicamente 8,5 días, aunque no es inusual que síntomas neurológicos, como parestesias o alodinia por frío, reaparezcan periódicamente durante 1 mes o más. También es posible observar aumento o disminución de los reflejos y pupilas dilatadas, que habitualmente se resuelven en 2-3 días. Aparecen síntomas cardiovasculares en el 10-15% de los casos, con más frecuencia en personas expuestas previamente a la toxina, pero, de estar presentes, la hipotensión o bradicardia pueden precisar tratamiento urgente. En las intoxicaciones graves son posibles las crisis epilépticas, coma y parálisis respiratoria, que, en ausencia del soporte vital adecuado, resultan a veces mortales [33,34]. La IPC suele ser una enfermedad autolimitada, pero los síntomas pueden ser extremadamente debilitantes y provocar períodos prolongados de incapacidad.

Algunas estimaciones calculan el número anual de casos de ciguatera en 50.000 en todo el mundo [35]. Esta intoxicación aparece en todo el planeta y, por lo general, se observa en aguas templadas entre latitudes de 35° respecto al ecuador [36]. Es la intoxicación por pescado más frecuente del Caribe. En EE. UU., de 1978 a 2004 se comunicaron a los CDC 390 brotes de IPC con 1.576 personas afectadas. No se describió ningún fallecimiento [7-10]. En Hawái, la incidencia media anual de IPC fue de 8,7/100.000 según los 150 brotes con 462 personas comunicados al State Department of Health durante los 5 años transcurridos entre enero de 1984 y diciembre de 1988 [37]. Estas cifras, sin embargo, son sustancialmente mayores que la estadística de los CDC, que solo recogen 77 brotes y 295 casos en EE. UU. en ese período. De los 189 brotes y 774 casos comunicados entre 1998 y 2008, 110 brotes y 337 casos provinieron de Hawái, y 53 brotes y 278 casos, de Florida [10]. Los

brotes descritos en otros estados se han relacionado en la mayoría de los casos con viajes a las zonas endémicas o consumo de pescado capturado en áreas endémicas de ciguatera; y queda la duda de que muchos casos no sean detectados por los médicos de la parte continental de EE. UU. A pesar de su incidencia cada vez menor fuera de áreas endémicas, a medida que la industria de pescado doméstico expanda sus fuentes de suministro, también habrá que tener en cuenta el diagnóstico de esta enfermedad «tropical» en áreas donde los peces de arrecifes de coral no son nativos [36].

Las ciguatoxinas (CTX) son un grupo de toxinas liposolubles responsables de la ciguatera. Las CTX están producidas por *Gambierdiscus toxicus*, un dinoflagelado marino que suele crecer unido al coral muerto y es ingerido por pequeños herbívoros del arrecife [38]. Estas toxinas poliéter son una de las sustancias naturales más potentes conocidas [39]. Las CTX activan canales de sodio regulados por voltaje (CSRV) y causan excitabilidad e inestabilidad de las membranas celulares [40]. Los estudios *in vitro* indican que las CTX causan un bloqueo de la conducción nerviosa tras la estimulación neuronal inicial [41]. Cuando son ingeridas por ciertos peces con escamas subtropicales y tropicales, se acumulan en sus tejidos. La biotransformación de las CTX en los peces aumenta su polaridad y, por tanto, su toxicidad. Así pues, las toxinas y sus metabolitos están concentrados cuando los peces carnívoros del arrecife (p. ej., barracuda, mero y serviola) se alimentan de peces herbívoros más pequeños. El efecto tóxico se amplifica en los grandes peces depredadores que se convierten en los más tóxicos para las personas, último eslabón de la cadena alimenticia [39]. Los factores que influyen en la concentración de CTX acumuladas en el pescado incluyen la tasa de ingesta dietética, eficiencia de asimilación, grado y naturaleza de biotransformaciones de las toxinas, tasa de depuración y tasa de crecimiento del pez. Más de 400 especies de peces pueden ser vectores de CTX, pero, por lo general, solo un número relativamente pequeño de peces de arrecife pertenecientes a la familia *Carrangidae* se ven implicados regularmente en la IPC. Los peces incriminados con más frecuencia son serviola, pargo, mero, barracuda y salmonete. Es posible que la toxina alcance su máxima concentración en la cabeza, el hígado, los intestinos, los testículos, los ovarios y las huevas [36].

Las maiototoxinas (MTX) son fitotoxinas poliéter hidrosolubles también producidas por *Gambierdiscus toxicus*, distintas de las CTX y con una potencia ligeramente mayor que estas en la administración parenteral. La inyección intraperitoneal experimental de MTX a ratas o ratones induce varias alteraciones patológicas en el estómago, el corazón y los tejidos linfáticos [42]. Las MTX tienen una biodisponibilidad oral escasa y no tienden a acumularse en la carne del pescado; en consecuencia, es improbable que sean importantes en la génesis de enfermedad humana. Hasta la fecha, no hay indicios convincentes que respalden la participación de toxinas hidrosolubles, MTX incluidas, en la IPC [16].

Solo ciertas cepas genéticas producen CTX, y desconocemos qué

desencadenantes ambientales aumentan la producción de toxinas [43]. No obstante, hay dudas sobre si las disrupciones del ecosistema de los arrecifes podría desplazar el equilibrio hacia una tasa más alta de *G. toxicus* productores de toxinas y una mayor incidencia de IPC [44].

Las CTX son termoestables, de modo que no resultan inactivadas por el cocinado ni la congelación. No se ven afectadas por el ácido gástrico y son inocuas para el propio pez. Como las CTX son inodoras, incoloras e insípidas, los peces con ciguatera parecen, saben y huelen normal, y la detección de toxinas en el pescado sigue siendo un problema. Es posible examinar las CTX en peces mediante un análisis de alto rendimiento *in vitro* que detecte los efectos activadores específicos de las CTX sobre los CSRV en células de neuroblastoma de ratones. Este método permite discriminar entre toxinas de algas que afectan a los CSRV y diferencia las CTX de brevetoxinas (BTX), tetrodotoxinas (TTX) y saxitoxinas (STX). A continuación, en las muestras de peces con resultados positivos, se utiliza la espectrometría de masas por cromatografía líquida (LC-MS) para confirmar la presencia molecular de CTX y establecer su concentración [33].

El diagnóstico de ingesta de CTX se basa en el antecedente de consumo reciente de pescado posiblemente ciguatérico, los hallazgos clínicos y la detección de la toxina en muestras del pescado. Así pues, las porciones no consumidas del pescado deberían guardarse en el congelador y remitirse a las autoridades de salud pública estatales o locales cuando se comuniquen casos sospechosos con el fin de ayudar a la investigación y control de un posible brote [33].

No hay inmunidad ni antídoto conocido para la intoxicación por CTX. El manitol intravenoso podría ser útil para reducir los síntomas neurológicos y musculares asociados si se administra precozmente, en las 48-72 h siguientes al inicio de la enfermedad. El resto del tratamiento es principalmente de soporte y destinado al alivio de los síntomas. Para prevenir la intoxicación por CTX, las personas que residan en áreas donde la toxina de la ciguatera es endémica o viajen a estas deberían seguir estas precauciones generales [33]: 1) evitar consumir grandes peces depredadores del arrecife, especialmente barracuda y serviola; 2) evitar consumir la cabeza, vísceras o huevas de peces de arrecife, y 3) evitar consumir peces capturados en zonas conocidas de toxinas ciguatéricas.

Intoxicación por pez globo (Tetrodotoxina)

Los síntomas comienzan por parestesias 10-45 min después de la ingesta, al principio sensación punzante en los labios, la lengua y la superficie interna de la boca por lo general. Síntomas frecuentes que siguen a estos son cefalea, aturdimiento, mareo, vómitos, diaforesis, palidez, debilidad, malestar general y sensación de muerte [45]. Es posible que algunos pacientes se sientan como si estuvieran flotando, presenten salivación, fasciculaciones musculares y dolor torácico tipo pleurítico. Según la cantidad de TTX ingerida, el paciente

puede sufrir ataxia, disfagia, afonía y convulsiones. La intoxicación grave queda indicada por hipotensión, bradicardia, reflejos corneales deprimidos y pupilas dilatadas fijas. Es posible que se desarrolle una parálisis ascendente, y el fallecimiento se produce en 6-24 h secundario a la parálisis de los músculos respiratorios [6]. También se han descrito petequias, ampollas y descamación, y hematemesis. El pronóstico es bueno si el paciente sobrevive a las primeras 24 h [46].

El diagnóstico se basa en los síntomas clínicos y el antecedente de consumo reciente de pescado sospechoso. El tratamiento es de soporte, con manejo activo de las vías respiratorias, y soporte respiratorio y circulatorio en caso necesario. Es posible que el lavado gástrico y carbón activado sean útiles poco después de la ingesta para reducir la cantidad de toxina absorbida. La IPG es excepcional en EE. UU., pero más frecuente en Japón. La instauración de medidas estrictas de salud pública ha reducido la tasa de fallecimientos [47,48]. Sin tratamiento, la tasa de mortalidad es elevada y se acerca al 60% [46-48].

La IPG resulta de la ingesta de ciertas especies de peces pertenecientes al orden *Tetraodontidae.* Estos incluyen pez luna oceánico, pez erizo y fugu, que están entre los más venenosos de toda la vida marina [49]. El pez globo se llama así porque típicamente, al verse amenazado, se hincha hasta alcanzar varias veces su tamaño normal tragando aire o agua. El hígado, las gónadas, el intestino y la piel de estos peces contienen TTX, pero la carne es comestible si está bien limpiada y preparada, y algunos la consideran una exquisitez. Ciertas normas de salud pública estrictas, incluidas formación y certificación de los cocineros de fugu, han reducido la incidencia de IPG, pero no han eliminado el riesgo asociado al consumo de fugu. Todas las especies de pez globo de aguas estadounidenses han sido implicadas en fallecimientos y resulta prudente considerarlas potencialmente tóxicas [42].

La TTX es un alcaloide termoestable con guanidino que bloquea los CSRV con elevada afinidad y especificidad. Se une al lugar del receptor de neurotoxina 1, en el vestíbulo externo del poro de conducción, y bloquea el transporte de Na^+ y la transmisión neuronal [50]. La TTX también está presente en otras especies marinas y terrestres, como caracoles, estrellas de mar, pulpos de anillos azules y cangrejos de herradura, así como algunos tritones y sapos [49]. La concentración de TTX en el pez globo fluctúa espectacularmente según el ciclo reproductivo, alcanza el máximo alrededor de la estación de desove, y es considerablemente mayor en la hembra que en el macho [51]. No está presente en peces globo de piscifactoría, ni se encuentra en todos los peces globo de la misma especie capturados en su medio. Estas observaciones, y la notable variabilidad individual, regional y estacional de la concentración de TTX, indican que los animales que contienen TTX no producen ellos mismos la toxina, sino que la acumulan a partir de la cadena alimenticia, que comienza en las bacterias marinas. Esta hipótesis se confirmó al identificar la fuente natural de TTX en especies marinas de *Vibrio, Pseudoalteromonas, Nocardiopsis* y *Shewanella,* que son parte

de la microflora del pez globo y otros animales portadores de TTX, y se demostró que el propio pez se limita a acumular la toxina en sus tejidos [49,51]. El consumo de tan solo 10 g del tejido tóxico puede ser mortal, y 1-4 mg de TTX constituye una dosis letal para las personas [6]. Un método estándar de determinar la TTX en alimentos es el bioanálisis en ratones (BAR). Se trata de una técnica en la que se inyectan extractos de toxina a los ratones y se comparan sus respuestas con cantidades conocidas de toxina. La LC-MS es el método alternativo para determinar la concentración de TTX. Se ha adaptado un ELISA tipo inhibición como detección rápida de la TTX, que resulta relativamente barato, sensible y selectivo. La técnica más reciente se basa en un análisis de inhibición a base de anticuerpos que utiliza sensores de resonancia de plasmón de superficie (SPR) y cuantifica de forma reproducible la TTX en muestras acuosas con amortiguador [52].

Intoxicaciones frecuentes asociadas a mariscos

Intoxicación paralítica por mariscos

La IPM, causada por STX y sus análogos, denominadas conjuntamente «saxitoxinas», es el mejor ejemplo de intoxicación por marisco y causa los síntomas más graves. Se trata de una enfermedad grave con síntomas neurológicos predominantes. Los síntomas iniciales y más constantes son insensibilidad, cosquilleo y/o quemazón en los labios, la lengua y la garganta que comienzan en los 30 min siguientes a la ingesta. Las parestesias se extienden a la cara y el cuello y a menudo a las puntas de los dedos de las manos y los pies. Esto precede a la debilidad muscular que afecta a las extremidades superiores e inferiores y en casos más graves se sigue de disfonía, disfagia y ataxia. Es posible que aparezca parálisis en 2-12 h, que puede persistir hasta 72 h. A menudo se describe una sensación de flotar en el aire, mareo, debilidad, somnolencia, cefalea, salivación, sed intensa y nudo en la garganta. También es posible que aparezcan diaforesis, náuseas, vómitos, diarrea, taquicardia y ceguera temporal. Los reflejos son normales o están ausentes, y la mayoría de los pacientes permanecen tranquilos y conscientes durante todo el proceso. El fallecimiento resulta de la parálisis de los músculos respiratorios en 2-24 h, según la dosis. El pronóstico es bueno para las personas que sobreviven las primeras 12 h. La duración de la enfermedad oscila entre unas horas y unos pocos días, pero en ocasiones la debilidad muscular persiste semanas después de la recuperación [22,53].

El diagnóstico se basa en los síntomas característicos y en antecedentes de ingesta reciente de marisco. El tratamiento es sintomático. Algunos autores han recomendado el vaciamiento gástrico como tratamiento precoz y por lo general se aconseja el carbón activado para ayudar a bloquear la absorción de las toxinas. El manejo de las vías respiratorias y el soporte respiratorio son el tratamiento fundamental. La administración de líquidos facilita la excreción renal de la toxina y el bicarbonato sódico por vía intravenosa puede ser útil para corregir una posible acidosis. Como la semivida de eliminación de la toxina del organismo es de unos 90 min, en la mayoría de los casos serían adecuadas 9 h para la reducción fisiológica de la concentración de toxina hasta cifras relativamente inocuas. No hay inmunidad conocida a la IPM y el segundo ataque puede ser más grave que el primero [53].

En EE. UU., la IPM es un problema principalmente en los estados de Nueva Inglaterra y Alaska, California y Washington. La mayoría de los casos de enfermedad se deben a mejillones y almejas recogidos y consumidos por recolectores recreativos, a menudo de áreas cerradas, lo que refleja la eficacia de las medidas de pruebas y control actuales para el marisco producido comercialmente. Los CDC recogieron 37 brotes que afectaron a 301 personas

con 4 casos mortales durante 1978-2009, que se traducen en una tasa de mortalidad del 2% [6-13]. Un brote reciente de IPM incluyó 21 casos en el sudeste de Alaska de mayo a junio de 2011, lo que representa un incremento considerable respecto a las cifras comunicadas en los últimos años (≤ 10 casos al año en Alaska desde 1998), pero ninguno resultó mortal [54,55]. Históricamente, la tasa de mortalidad por casos se cifraba en alrededor del 8,5%, pero en el momento actual probablemente sea del 1% en los países desarrollados [55]. Aunque la IPM es una enfermedad extremadamente peligrosa que puede causar la muerte, hay motivos para creer que los casos leves debidos al consumo de almejas muy poco tóxicas por parte de buscadores vacacionales nunca son comunicados a las autoridades sanitarias o reciben un diagnóstico erróneo. De los 21 casos de IPM identificados en el sudeste de Alaska de mayo a junio de 2011, 17 no fueron comunicados y los identificaron los epidemiólogos mediante la búsqueda activa de casos entre personas con síntomas de IPM que no habían solicitado atención médica. Esto subraya el hecho de que la carga total de IPM resulta subestimada con la comunicación habitual.

El primer caso de IPM fue descrito en 1793 como intoxicación por mejillones en exploradores de la costa de la Columbia Británica [56]. Las fuentes primarias de STX son tres géneros morfológicamente distintos de dinoflagelados de agua salada: *Alexandrium* spp., *Pyrodinium* spp. y *Gymnodinium* spp. [57]. Posteriormente se han identificado varias cianobacterias que también producen análogos de saxitoxinas. Los dinoflagelados son eucariotas marinos y las cianobacterias, procariotas de agua dulce. Los genes implicados en la síntesis de STX han sido identificados en cianobacterias, pero no en dinoflagelados [58]. Sin embargo, el análisis de los presuntos homólogos eucariotas de los genes sintetizadores de STX en cianobacterias indica que la vía de síntesis de STX probablemente se ensambló de forma independiente usando algunas proteínas relacionadas evolutivamente en los dinoflagelados. Esto indica que la producción de STX en estos dos grupos ecológicamente distintos podría conferir una ventaja evolutiva [59]. Los moluscos bivalvos, como mejillones, almejas y ostras, asimilan y almacenan temporalmente las saxitoxinas, un complejo de neurotoxinas producidas por dinoflagelados, y sirven así de vectores para las toxinas.

Las saxitoxinas son una familia de alcaloides hidrosolubles compuesta por varios derivados hidroxilados y sulfonados que contienen la estructura básica de un esqueleto de tetrahidropurina y dos grupos guanidino. Son unas de las neurotoxinas más potentes conocidas. Se han descrito más de 57 análogos de STX, que incluyen STX, neosaxitoxina, goniautoxinas y sus derivados [58]. El grupo guanidino de las toxinas, con carga positiva, se une específicamente a un lugar de carga negativa en los CSRV de la cara extracelular de la membrana plasmática de células nerviosas y musculares, y bloquea así el flujo transmembrana de Na^+ y provoca parálisis [57]. También se ha descubierto que la STX se une a canales de calcio y potasio y afecta la función

de enzimas como la óxido nítrico-sintasa neuronal [60].

La mayoría de los mariscos contienen una mezcla de varios análogos de STX, dependiendo de las especies de algas, del área geográfica y del tipo de animal marino en cuestión. La biotransformación de la toxina provoca la génesis de formas más tóxicas. Cuanto más alta sea la carga neta, mayor será la toxicidad. La potencia de la STX se expresa en unidades murinas por miligramo (UM/mg). Una UM es la cantidad de toxina necesaria para matar a un ratón de 20 g de peso en 15 min tras una inyección intraperitoneal y equivale a 0,18 mg de STX. La toxicidad de las STX se expresa habitualmente en equivalentes de STX por 100 g de carne de marisco. Hay una gran variación en la susceptibilidad individual y se cree que los niños son más susceptibles. Los adultos pueden sufrir síntomas moderados con tan solo 120-180 mg de STX y se han asociado fallecimientos con concentraciones de 0,3-12 mg [22]. Aunque la cocción al vapor o hervido normal no inactivará las toxinas, la exposición de mariscos tóxicos a temperaturas elevadas (p. ej., en el paso de esterilización del proceso de enlatado) reduce notablemente las concentraciones de STX [61].

El BAR ha sido el método clásico de análisis de STX, pero es bastante insensible, con un límite de detección de solo 40 mg de eq. de STX/100 g de tejido de marisco [62]. La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) es relativamente rápida y ha sido considerada un análisis opcional, con límites de detección por lo general un orden de magnitud menor [63]. Otras alternativas a los análisis en animales para las toxinas marinas utilizan pruebas a base de células con líneas celulares de neuroblastoma o biosensores [64].

En EE. UU., los dinoflagelados toxígenos causantes de IPM son *Alexandrium catenella* y *Alexandrium tamarense;* el primero predomina en la Costa Oeste y el segundo, en la Costa Este [65]. Cuando los dinoflagelados proliferan o «florecen», a menudo tiñen el agua de color rojo o marrón rojizo, y dan lugar a una «marea roja». Los brotes de IPM tienden a agruparse desde poco antes hasta varias semanas después de la aparición de la marea roja [66]. Algunas especies de *Alexandrium* no producen toxinas y, por tanto, no todas las mareas rojas están causadas por algas tóxicas [67]. Y viceversa, los mariscos también pueden hacerse tóxicos en ausencia de mareas rojas [34]. La eutrofización antropogénica ha sido implicada en un número creciente de mareas rojas o floraciones de algas nocivas y la mayor producción de biotoxinas por parte de dinoflagelados marinos [19].

Las STX se mantienen en el marisco durante períodos variables, según los mariscos y tejidos implicados [65]. Los mejillones se hacen muy tóxicos de unas horas a pocos días del inicio de una marea roja, pero pierden la toxina rápidamente. Por lo general, las almejas y las ostras no llegan a ser tan tóxicas como los mejillones. Necesitan más tiempo para acumular concentraciones elevadas de toxinas y períodos más largos para desprenderse de ellas. La almeja gigante de Alaska, una vez contaminada, quizás nunca sea segura para el consumo, porque conserva toxinas paralíticas de mariscos durante

años. Las vieiras marinas son capaces de captar grandes cantidades de STX, incluso sin floraciones de algas, pero habitualmente no suponen un peligro, porque su músculo aductor, la única parte de la vieira que se consume normalmente, no acumula toxinas. Los gasterópodos también pueden acumular cantidades significativas de STX, y en España se han registrado concentraciones hasta de 44 ppm en la carne de orejas de mar. Aunque se han descrito toxinas paralíticas de mariscos en las vísceras de langostas de roca y cangrejos, las STX no parecen acumularse en cantidades significativas en el tejido muscular. Del mismo modo, se acumulan hasta 50 ppm en el intestino, hígado y branquias de la caballa del Atlántico, pero en absoluto en el músculo. Por tanto, crustáceos y peces con escamas no conllevan aparentemente riesgo de IPM a menos que se consuman en su totalidad o sus hígados [22].

Los pescados y mariscos que contienen STX tienen un sabor y aspecto normales, y cocinarlos o hervirlos solo destruye parcialmente las toxinas. La forma más eficaz de proteger a los consumidores consiste en establecer y mantener programas de control exhaustivos de las floraciones de algas tóxicas y toxinas en mariscos en todas las áreas de captura [68,69]. Para reducir aún más el riesgo de IPM, el público debería abstenerse de recoger mariscos en áreas con mareas rojas conocidas y no consumir marisco sospechoso. Además, como las toxinas son solubles en agua, pueden disolverse y concentrarse en el caldo de cocción, que debería ser desechado tras el cocinado o hervido [22].

Intoxicación neurotóxica por mariscos

La INTM se caracteriza por síntomas digestivos y neurológicos. La enfermedad recuerda un caso leve de ciguatera o IPM, pero con neuroexcitación en vez de parálisis flácida. El inicio es rápido y aparecen síntomas en las 3 h siguientes a la ingesta de mariscos contaminados. Los síntomas son insensibilidad de los labios, la lengua y la garganta, y parestesias, inicialmente periorales, que se extienden a otras partes del organismo, «inversión de la temperatura», mialgias, vértigo, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Con menos frecuencia, los pacientes pueden presentar una sensación de ebriedad, dolor quemante en el recto, disfagia, ataxia, temblor, disminución de los reflejos, midriasis y bradicardia. La intoxicación suele ser autolimitada y se resuelve espontáneamente en unas horas. El tratamiento es de soporte y habitualmente todos los pacientes se recuperan en unos días sin secuelas. No se ha descrito ningún fallecimiento. De 1978 a 2009 se comunicaron 8 brotes con 32 personas afectadas a los CDC [6-10]. El diagnóstico se confirma con la detección de las toxinas causales, BTX, en la orina de los pacientes y en extractos de sobras del alimento implicado o mariscos recogidos del mismo lugar.

Las BTX pueden convertirse en aerosoles por la acción de rompientes y olas a lo largo de la playa en las mareas rojas. Los aerosoles de toxinas irritativas

producen un síndrome caracterizado por irritación conjuntival, estornudos y rinorrea, que recuerda una respuesta alérgica. En personas con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica también desencadenan disnea, tos seca y sibilancias secundarias a broncoespasmo. El síndrome es autolimitado y el tratamiento de los episodios de broncoespasmo debido a la exposición a toxinas en aerosol es sintomático. En septiembre de 2007 se descubrió una marea roja cuando las autoridades sanitarias locales investigaron el agrupamiento de síntomas respiratorios altos y bajos en trabajadores de una empresa de dragados, situados en la playa y en un barco a 5 km de la corta noreste de Florida. Los síntomas más prevalentes fueron tos, irritación de ojos y garganta, estornudos y rinorrea. Los síntomas eran más frecuentes en los trabajadores situados en la playa que en los del barco, ya que las olas de la playa generan aerosoles de BTX. Esta fue una presentación inusual, porque los síntomas respiratorios de las personas precedieron a la observación de peces muertos y la detección del olor a brevetoxina indicativos de una floración con marea roja en las proximidades, confirmada posteriormente mediante el análisis del agua [70].

Karenia brevis es el dinoflagelado que sintetiza BTX, un grupo de más de 10 poliéteres cíclicos liposolubles relacionados responsables de las manifestaciones clínicas de la INTM. Se unen con alta afinidad a un lugar específico de los CSRV que fomenta la entrada de Na^+. Esto provoca despolarización de las membranas nerviosas y activaciones espontáneas que se manifiestan como neuroexcitación. La BTX principal producida por *K. brevis* en las mareas rojas es PbTx-2, con cantidades menores de PbTx-1, que son más tóxicas que todos sus derivados. Los moluscos bivalvos alimentados por filtración, como ostras, almejas y mejillones, que consumen *K. brevis* concentran las toxinas en varios órganos y se hacen tóxicos para las personas, pero no resultan afectados. Las toxinas son activas *in vivo* en concentraciones nanomolares a picomolares. Debido a su liposolubilidad, las BTX atraviesan las membranas celulares, barrera hematoencefálica incluida. Se absorben rápidamente y se distribuyen por todo el organismo, y son metabolizadas en el hígado [71]. En las áreas costeras afectadas por *K. brevis*, las concentraciones de BTX en aerosol de mareas rojas alcanzan concentraciones tales que activan los CSRV de las fibras nerviosas colinérgicas de las vías respiratorias bajas, y provocan la contracción del músculo liso bronquial y síntomas indistinguibles del asma [72].

Clásicamente se han empleado tres métodos distintos para analizar las BTX en muestras ambientales y biológicas: BAR, ELISA y LC-MS. El perfil de congéneres de BTX en las floraciones de *K. brevis* depende de condiciones ambientales, así como la fase y duración de la marea roja. Los resultados analíticos varían según el método de detección usado y el medio estudiado (agua de mar o mariscos). La LC-MS es la única prueba capaz de confirmar la presencia de una toxina específica, mientras que ELISA y BAR miden la concentración global de toxinas sin indicar ninguna específica [71].

La INTM en EE. UU. se asocia habitualmente con el consumo de mariscos

recogidos en la costa del golfo de México de Florida a Texas y, esporádicamente, en la costa sur del Atlántico. Esto es idéntico a la distribución geográfica de floraciones de *K. brevis* o «mareas rojas». Estas mareas rojas se producen en muchas áreas del golfo de México y pueden resultar en matanzas masivas de peces. El primer caso de mortandad de peces registrado, atribuido posteriormente a una floración de *K. brevis*, tuvo lugar en 1844 en la costa oeste de Florida, donde siguen produciéndose con frecuencia, pero pueden transportarse en dirección norte a la corriente del Golfo y afectar a las costas de los estados adyacentes. Las mareas rojas aparecen en todo el mundo y se observan regularmente brotes de INTM asociados a las floraciones [71].

Las floraciones de *K. brevis* se inician por lo general en la plataforma continental o en el límite de la plataforma, a unas 40 millas de la costa, más que cerca de la orilla, donde producen sus efectos más nocivos. La iniciación de la floración se asocia característicamente con la entrada en la plataforma de aguas más profundas y alejadas de la línea de costa, ricas en nutrientes. Una vez que las floraciones densas se desplazan hacia la costa, no pueden mantenerse sin asegurar un nivel mínimo de nutrientes. Así pues, los nutrientes de origen humano podrían ser los responsables de ampliar la duración y el impacto de las mareas rojas cuando las floraciones alcanzan las aguas cercanas a la costa [73]. Han surgido dudas sobre si la actividad humana podría aumentar la frecuencia de floraciones de algas nocivas y diseminar *K. brevis* y otros fitoplánctones tóxicos a aguas no nativas y provocar globalización [74,75].

K. brevis está bien adaptado y es capaz de vencer o excluir por otros medios a otras especies de fitoplancton. A lo largo de todo el año se encuentran concentraciones bajas de este organismo en aguas alejadas de la costa, detectadas al microscopio. Típicamente, al final del verano y en el otoño, cuando los nutrientes son abundantes y se dan condiciones físicas, químicas y biológicas favorables, *K. brevis* crece rápidamente, alcanzando gradualmente densidades elevadas que en 2-8 semanas llegan a concentraciones de floración (1-25 × 10^5 células/l). En las floraciones intensas, los peces mueren rápidamente por los efectos neurotóxicos y no sobreviven hasta acumular altas concentraciones de toxina en sus tejidos. Sin embargo, los peces expuestos a concentraciones subletales pueden acumular toxinas. Esta bioacumulación en peces comidos por mamíferos marinos, como delfines y manatíes, provoca su muerte debido a la exposición a BTX y quizás afecte también a la salud humana [76].

La clorofila de *K. brevis* colorea el agua de la superficie en concentraciones de 10-100 mg/m^3 y es un buen sustituto de la biomasa. Puede detectarse mediante sensores de color de satélites en densidades tres órdenes de magnitud menores que las necesarias para que el color del agua sea aparente al ojo humano, cerca de 10^6 células/l. Sin embargo, no son capaces de detectar manchas profundas ni distinguir a *K. brevis* de otras algas, lo que limita la utilidad de esta tecnología como sistema de alerta precoz para la prohibición

de recogidas de mariscos y cierre de playas. Las autoridades locales pueden vetar la recogida de mariscos a industrias y público. El fundamento de la prohibición es la presencia de más de 5.000 células de *K. brevis* por litro de agua salada. El pequeño número de casos de INTM da fe de la eficacia de los sistemas de vigilancia y cierre [77].

Intoxicación amnésica por marisco

La IAM debuta con vómitos, diarrea y retortijones en las 24 h siguientes al consumo de mariscos contaminados. En algunos casos, en las 48 h posteriores aparece disfunción neurológica en grado variable, con confusión, pérdida de memoria y desorientación. Otros síntomas neurológicos son cefalea, hiporreflexia, hemiparesia, oftalmoplejía y anomalías del nivel de conciencia, desde agitación a coma, crisis epilépticas y mioclonías, especialmente en la cara. Los síntomas agudos son más leves que en la IPM. La pérdida de memoria a corto plazo es exclusiva en las intoxicaciones por alimentos marinos, y de ahí deriva el nombre de IAM. Es el síntoma más persistente y puede ser permanente [78].

El síndrome fue descrito por primera vez en una serie de brotes en personas que habían consumido mejillones cultivados en los estuarios de río de la isla del Príncipe Eduardo en Canadá de noviembre a diciembre de 1987 [79]. En esta cohorte, los síntomas agudos incluyeron vómitos (76%), retortijones (50%), diarrea (4%), cefalea intensa (43%) y pérdida de la memoria a corto plazo (25%). Había síntomas digestivos en todos excepto en 7 de los 107 casos. El inicio de los síntomas tras la ingesta de mejillones oscilaba entre 15 min y 38 h, con una mediana de 5,5 h. Fue necesario el ingreso de 19 pacientes (18%), de los cuales 12 precisaron cuidados intensivos por crisis epilépticas, coma, secreciones respiratorias abundantes o presión arterial inestable. La gravedad de la enfermedad y las secuelas neurológicas permanentes se asocian con edad superior a 60 años, sexo masculino y enfermedades preexistentes, así como con la cantidad de mejillones consumidos. Tres pacientes ancianos fallecieron directamente y uno murió indirectamente por la intoxicación. Los estudios neuropatológicos de estos cuatro casos mortales mostraron necrosis neuronal en el hipocampo y la amígdala [80]. Se revisaron los historiales clínicos de 14 pacientes con afectación más grave que presentaron manifestaciones neurológicas. Los 14 refirieron confusión y desorientación de 1,5 a 48 h después de la ingesta y presentaron distintas anomalías neurológicas, incluidos coma, mutismo, crisis epilépticas, masticación y muecas espontáneas, y accesos descontrolados de llanto o agresividad. En las pruebas neuropsicológicas realizadas a esos 14 pacientes varios meses después del episodio agudo, 12 presentaron déficit grave de la memoria anterógrada, con preservación relativa de otras funciones cognitivas. En 11 de las 14 personas se encontraron signos clínicos y electromiográficos de neuronopatía o axonopatía motora pura o motora y sensitiva. Las alteraciones neurológicas máximas se observaron 4 h después

del consumo en los pacientes menos afectados, y 72 h en los más graves, con las mayores mejorías de 24 h a 12 semanas tras la ingesta. El coma agudo se asociaba con la recuperación más lenta. Las crisis epilépticas cesaron a los 4 meses, pero eran frecuentes hasta las 8 semanas [80]. La relativa preservación del intelecto y las funciones corticales superiores diferencia aparentemente la IAM de la enfermedad de Alzheimer, y la ausencia de confabulación con funciones frontales bien conservadas la distingue del síndrome de Korsakoff.

En mejillones sobrantes de los pacientes, así como en otros recogidos posteriormente en el mismo estuario, se aisló el compuesto tóxico, que se identificó como AD. Su concentración oscilaba entre 31 y 128 mg/100 g de carne de mejillón, que apuntaba a una ingesta estimada de 60-290 mg de AD por paciente [78].

El diagnóstico se basa en el antecedente reciente de consumo de marisco y se establece por la clínica. La confirmación consiste en demostrar AD en muestras de marisco. En este momento, el tratamiento de la IAM es sintomático y de soporte. Las crisis epilépticas responden bien a benzodiacepinas y fenobarbital por vía parenteral. No hay antídoto ni se desarrolla inmunidad.

La fuente de AD en el brote de la isla del Príncipe Eduardo se identificó posteriormente como la diatomea de fitoplancton *Pseudo-nitzschia multiseries*, anteriormente denominada *Nitzschia pungens* [80]. La IAM es la única intoxicación por marisco debida a diatomeas. Se han identificado 10 isómeros de AD (ácidos isodomoicos) en muestras marinas, pero son elementos menores en la IAM comparados con el AD [81,82]. El AD es una neurotoxina potente acumulada en mejillones y almejas que se alimentan de plancton tóxico durante una floración. En la costa del Pacífico, el AD es producido por *P. multiseries* y otras dos especies, *P. australis* y *P. pseudodelicatissima*, que florecen al final del verano y en otoño. El AD es hidrosoluble y termoestable, de estructura y función similares a otra neurotoxina excitadora conocida como ácido caínico (AK), presente en el alga japonesa *Digenea simplex*. AD y AK producen aparentemente sus efectos neurotóxicos mediante la activación de receptores de glutamato. Estos receptores son canales de Ca^{2+} regulados por ligando y dependientes de voltaje que son activados por el ácido glutámico, mediando una transmisión sináptica excitadora rápida en el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos. La activación persistente de los receptores de AK provoca altas concentraciones de calcio (Ca^{2+}) intracelular, que causan neurotoxicidad con lesiones posteriores en áreas encefálicas donde las vías glutaminérgicas están muy concentradas. Las observaciones de que existen receptores de glutamato en el sistema de conducción cardíaco, ganglios intramurales y fibras nerviosas cardíacas podrían explicar algunas manifestaciones clínicas, como las arritmias descritas en la intoxicación por AD en personas. Por este motivo, los pacientes con trastornos cardíacos previos podrían tener un riesgo mayor de sufrir efectos tóxicos por estos compuestos excitadores [82,83].

La intoxicación por AD se convirtió por primera vez en un problema

notorio en la Costa Oeste de EE. UU. en septiembre de 1991, cuando se comunicó que habían muerto pelícanos pardos tras comer anchoas en la bahía de Monterrey de la costa de California. Posteriormente, se encontró que la muerte de estos pelícanos se debía a la floración de *P. multiseries* productoras de concentraciones elevadas de AD [84]. Desde ese momento y hasta diciembre de 2004, se comunicaron 29 casos de IAM a los CDC, todos ellos acaecidos en noviembre de 1991 y causados por navajas recogidas en Washington. En EE. UU. no se describieron fallecimientos, pero la tasa de mortalidad fue del 3,7% en el brote canadiense de 1987 [85].

Clásicamente, se ha usado un BAR para la detección de AD. Hay otros métodos de detección de AD en agua de mar y mariscos, como HPLC, ELISA y un análisis de unión al receptor (RBA). Este último mide el desplazamiento competitivo del AK radiomarcado unido a un receptor de glutamato clonado (GluR6) por parte del AD en una muestra. El RBA tiene un mayor intervalo de operación, mientras que el inmunoanálisis enzimático (EIA) es más sensible. El límite de detección y el intervalo de operación son 3,1 y 5-100 μg/l para el RBA y 0,01 y 0,15-15 μg/l para el EIA, respectivamente. Ambos métodos arrojan resultados estadísticamente equivalentes respecto a la detección de AD en agua de mar [86].

En Canadá, con el fin de prevenir futuros brotes de IAM, los sacos de mejillones se marcan con el momento y lugar de la recogida. Además, se controla la presencia de *Pseudo-nitzschia* y AD en las columnas de agua y el marisco, respectivamente [69,87,88]. En la Costa del Pacífico, la intoxicación por AD ha sido un problema importante que afectaba a navajas y cangrejos Dungeness en Washington, y ostras, almejas de bahía y navajas en Oregón. Las autoridades de Washington, Oregón y California analizan actualmente muestras al azar de marisco cultivado o recogido comercialmente respecto al contenido en AD. Los estados del noreste de EE. UU. también examinan los mariscos en busca de AD, que está presente en concentraciones bajas que no precisan cuarentena.

Intoxicación diarreica por marisco

La IDM es la forma más leve y benigna de las intoxicaciones por marisco tóxicas. Las manifestaciones clínicas suelen limitarse al tubo digestivo. La diarrea es el síntoma predominante, presente en el 92% de los casos. Otros síntomas frecuentes son náuseas (80%), vómitos (79%), dolor abdominal y retortijones (53%). Hasta el 10% de los casos presentan escalofríos, fiebre o cefalea. Los síntomas suelen aparecer entre 30 min y 6 h después del consumo de mariscos contaminados y persisten 36 h de media. No se han producido fallecimientos conocidos, y cabe esperar la recuperación completa en 3 días. Debido a la brevedad de la enfermedad y su resolución espontánea, con frecuencia los pacientes no acuden al médico, aunque la duración podría acortarse con carbón activado, que reduce la biodisponibilidad de las toxinas, y su administración repetida interrumpe su recirculación enterohepática. El

tratamiento, de ser necesario, se limita al alivio de los síntomas [89].

La IDM se asocia con el consumo de mejillones, vieiras, almejas y ostras contaminados con biotoxinas producidas por dinoflagelados marinos tóxicos durante sus floraciones en el verano. Se han identificado especies de *Dinophysis* y *Prorocentrum* como origen de toxinas de la IDM que son termoestables y no se desnaturalizan por el cocinado habitual. Aunque hasta la fecha no ha habido brotes documentados de IDM en EE. UU., en sus aguas existen especies de *Dinophysis* productoras de toxinas y en 1990 causaron un brote en el este de Canadá. La enfermedad aparece en todo el mundo en aguas templadas. Es frecuente en Japón, donde se comunican más de 200 casos al año, y se ha convertido en un problema de salud pública en Europa. También se han constatado brotes esporádicos en el Sudeste asiático, Escandinavia, Europa occidental, Chile, Australia, Nueva Zelanda y este de Canadá. La IDM está causada principalmente por un poliéter lipófilo de alto peso molecular, el ácido ocadaico (AO) y sus derivados, las dinofisistoxinas (DTX) [80,90]. Otras toxinas menores aisladas de dinoflagelados y mariscos en relación con IDM son pectenotoxinas (PTX) y yesotoxina (YTX) [90].

El AO es un inhibidor altamente selectivo de las serina/treonina proteína fosfatasas 1 y 2A que causa aumentos espectaculares en la fosforilación de proteínas reguladoras de procesos metabólicos en células eucariotas. La acumulación de proteínas fosforiladas conduce a la entrada de calcio, que aumenta la permeabilidad paracelular del revestimiento epitelial intestinal, aumenta la concentración intracelular de AMPc y estimula la secreción de prostaglandinas, que en conjunto dan lugar a diarrea secretora [91,92]. Las DTX están relacionadas estructuralmente con el AO y causan alteraciones patológicas muy similares en la mucosa intestinal que aparecen a los 5 min de la ingesta y se resuelven por completo en 2 días. Las PTX, aunque no producen diarrea, son potentes citotóxicas [93]. La YTX es una citotoxina débil, y no resulta letal por vía oral en ratones. No causa acumulación de líquido intestinal ni inhibe proteína fosfatasa, y carece de efectos diarreicos o hemolíticos, lo que indica que no debería clasificarse como toxina de IDM. El AO y sus derivados actúan como potentes promotores de tumores y las PTX contribuyen a la carcinogenia en animales. Por este motivo, se ha planteado que el consumo de mariscos podría ser un factor de riesgo de cáncer colorrectal [94,95]. Las toxinas de la IDM, especialmente AO y algunas DTX, son potentes inhibidores de microalgas. Probablemente representen un mecanismo adaptativo evolutivo y los dinoflagelados tóxicos las producen para obtener un beneficio de supervivencia sobre otras microalgas competidoras [96].

El BAR es el método estándar de control de la IDM, pero es inespecífico y le falta sensibilidad. Las técnicas alternativas son HPLC y LC-MS, con límites bajos de detección y concordancia entre ambas [97,98]. También hay un método de análisis rápido de detección de AO basado en su capacidad de inhibir la proteína fosfatasa acoplada al uso de sustratos fluorescentes. En el momento actual, para el consumidor estadounidense, el riesgo de IDM se

limita a productos importados y debería estar controlado por regulaciones a la importación que permiten importar marisco solo de aquellos países que comprueban la presencia de toxinas.

Intoxicación por azaspirácidos del marisco

Los azaspirácidos (AZA) son un grupo de toxinas marinas poliéter estructuralmente novedosas que contienen un único grupo azaspiro en un anillo. Se descubrió que los AZA eran responsables de brotes similares a la IDM asociados al consumo de marisco contaminado en Europa. El primer brote fue descrito en noviembre de 1995 en los Países Bajos tras el consumo de mejillones recogidos en la costa oeste de Irlanda, y al principio se tomó erróneamente por IDM, pero después se demostró que era una intoxicación por azaspirácidos del marisco (IAZ). Desde entonces se han comunicado brotes en otros países europeos, como Francia, Italia, Irlanda, Noruega y Reino Unido [99]. El cuadro se inicia 12-24 h después del consumo de mejillones y los síntomas de la enfermedad son diarrea intensa, vómitos, náuseas, retortijones, cefalea y escalofríos, que se resuelven en 2-5 días [100]. Las vieiras también han sido descritas como causa de IAZ, y se han detectado concentraciones de toxina por encima de los márgenes de seguridad en cangrejos recogidos en Noruega. Sin embargo, no se han comunicado aparentemente casos asociados de enfermedad en personas [101,102]. En julio de 2008 se describió el primer caso de IAZ en EE. UU., que afectó a dos personas tras consumir un plato congelado preenvasado de mejillones recogidos en Irlanda. La investigación posterior de la FDA confirmó la IAZ como causa, y determinó concentraciones de AZA que se aproximaban a o superaban el umbral regulador en algunos de los envases del producto [103].

Hasta la fecha, se han descrito 24 AZA distintos y su toxicidad no se ve afectada por el calor o la congelación. El organismo causal es *Protoperidinium crassipes*, un dinoflagelado presente en las aguas del Atlántico Norte. Aunque los AZA se clasificaron inicialmente como toxinas de IDM, posteriormente se reclasificaron en un nuevo grupo de intoxicaciones conocido como IAZ. Los AZA poseen varias propiedades exclusivas que los diferencian de las toxinas de la IDM «clásica», AO, DTX y YTX. En experimentos animales, los AZA administrados por vía oral inducen efectos neurotóxicos notables y causan necrosis de la lámina propia del intestino delgado, hígado y tejidos linfáticos de las placas de Peyer, bazo y timo, mientras que los efectos tóxicos del AO se limitan a la mucosa digestiva [104].

Un método de determinación de AZA mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem múltiple es capaz de detectar los 10 AZA y resulta mucho más sensible que el BAR [105]. La recuperación del tejido tras la exposición al AZA es muy lenta, y su prolongada depuración indica que los AZA son más peligrosos que las demás toxinas del marisco [105,106].

Conclusiones

Esta revisión presenta los síndromes clínicos más frecuentes que han sido confundidos con reacciones alérgicas y se deben a la ingesta de toxinas de pescados y mariscos naturales. Para el alergólogo clínico, el conocimiento de este amplio grupo de síndromes tóxicos es importante en el diagnóstico diferencial de la alergia a pescados y mariscos (tabla 41.4). Una anamnesis minuciosa y una exploración física exhaustivas son esenciales para establecer el diagnóstico en la clínica, que puede confirmarse mediante la detección de toxinas en restos del alimento o en muestras del paciente. La anamnesis debería contener los síntomas y su gravedad, tiempo de inicio respecto a la ingesta del pescado o marisco, número y frecuencia de reacciones, existencia de otras personas afectadas, antecedentes de alergia alimentaria, tipos de especies marinas consumidas y su lugar de captura, y cantidad de alimento consumido y forma de preparación. También hay que registrar si el pescado o marisco se consumió en un restaurante, el paciente estaba de viaje, consumió alcohol y los medicamentos usados.

Tabla 41.4

Resumen de los síndromes tóxicos frecuentes asociados con toxinas naturales de mariscos y pescados.

Tipo de intoxicación	Tipo de toxina	Origen	Inicio de los síntomas	Síndrome clínico
Escombroidosis	Histamina	Atún, dorado, bonito, marlín, anjova, guaju, caballa y salmón	De minutos a 4 h	Cefalea intensa, mareo, náuseas, vómitos, enrojecimiento cutáneo, urticaria y sibilancias
Ciguatera	Ciguatoxinas	Peces de arrecife de coral: serviola, pargo, mero, salmonete, barracuda, róbalo, pez cirujano, jurel gigante y jurel	30 min-4 h	Dolor abdominal, diarrea, vómitos, parestesias, inversión de la sensibilidad de frío a calor, debilidad y mialgias
Intoxicación por pez globo	Tetradotoxina	Peces luna oceánicos, pez erizo y fugu	10-45 min	Parestesias, cefalea, vómitos, diaforesis y parálisis respiratoria
Paralítica del marisco	Saxitoxinas	Mejillones, almejas y ostras	5-30 min	Vómitos, diarrea, parestesias faciales y parálisis respiratoria
Neurotóxica del marisco	Brevetoxinas	Mejillones y almejas	30 min-3 h	Diarrea, vómitos, dolor abdominal, mialgias, parestesias y ataxia
Amnésica del marisco	Ácido domoico	Mejillones, almejas, cangrejos y anchoas	15 min-38 h	Vómitos, diarrea, cefalea, mioclonías, pérdida de memoria a corto plazo, crisis epilépticas, coma y hemiparesia
Diarreica del marisco	Ácido ocadaico, dinofisistoxinas, pectenotoxinas, yesotoxina	Mejillones, almejas y vieiras	30 min-6 h	Diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal

La presencia de síntomas similares en otras personas que compartieron la comida y la naturaleza «endémica» del síndrome son sumamente importantes para alertar al médico de una posible intoxicación por pescado o marisco. La ausencia de reacciones previas al mismo alimento y su tolerancia posterior sin síntomas están en contra de una etiología alérgica y deberían considerarse datos complementarios a favor de un síndrome tóxico. Como la histamina media los síntomas de escombroidosis y reacciones de hipersensibilidad de tipo I, las manifestaciones clínicas de la escombroidosis pueden ser prácticamente idénticas a las correspondientes a la alergia al pescado/marisco. Los antecedentes de sabor «a pimienta» y el tipo de pescado consumido, así como la sospecha de refrigeración incorrecta, son útiles para establecer el diagnóstico oportuno.

Los síntomas neurológicos asociados con reacciones alérgicas se deben a la hipoperfusión del SNC y están correlacionados con la gravedad de la afectación cardiovascular y la hipotensión en la anafilaxia. Esto podría ayudar al médico a distinguir la ciguatera, IPM, INTM e IAM, en las que con frecuencia existen alteraciones neurológicas sin hipotensión. En la intoxicación por ciguatera, el conocimiento del tipo de pescado y si es

importado o consumido en áreas endémicas, como Caribe, Hawái o las islas del Pacífico, aporta información clínica para diferenciarla de reacciones alérgicas. Esto mismo sucede en casos de IPG e intoxicación por marisco, en las que el conocimiento del lugar de captura ayuda a establecer un diagnóstico correcto.

La asociación estacional con floraciones de algas y la presencia de concentraciones altas de biotoxinas o algas tóxicas comunicadas por las autoridades que vigilan las aguas costeras debería aumentar el índice de sospecha para los médicos que ejerzan en áreas endémicas. En la mayoría de estos síndromes tóxicos, la toxina causal no altera el sabor ni el aspecto del alimento, ni resulta inactivada por el cocinado habitual.

El tratamiento es de soporte, con soporte respiratorio activo precoz, especialmente en casos en que la afectación neurológica podría provocar parálisis respiratoria. Las reacciones respiratorias altas en personas sin antecedentes de atopia y los empeoramientos de síntomas pulmonares en asmáticos están causados por toxinas de INTM en aerosol. Estas reacciones irritativas suelen asociarse con una marea roja y no deben confundirse con síntomas respiratorios alérgicos.

La mayoría de los riesgos de salud actuales asociados a la contaminación de pescados y mariscos se origina en el medio ambiente, y deben ser abordados mediante el control de la recogida o en el punto de captura. El modo más eficaz de proteger a los consumidores es establecer y mantener programas de vigilancia exhaustiva de algas tóxicas y toxinas en pescados y mariscos en todas las áreas. El avance del conocimiento de los factores que promueven las floraciones de algas nocivas y conducen a la producción de toxinas por parte de algas marinas es crucial para controlar la exposición humana y efectos ambientales perniciosos. Se necesitan más investigaciones en la mayoría de las áreas de la intoxicación por pescados y mariscos. Son precisos métodos sencillos, precisos y rentables para detectar toxinas en estos alimentos, su vigilancia en busca de contaminación vírica y bacteriana, y el control de algas marinas nocivas y sus toxinas en aguas costeras. El conocimiento obtenido de las investigaciones sobre el mecanismo de acción de las toxinas marinas debería conducir a modalidades terapéuticas más específicas que limitarían la morbimortalidad de las intoxicaciones por pescados y mariscos. Las siguientes medidas preventivas globales podrían reducir enormemente la incidencia de brotes de intoxicaciones asociados a estos alimentos:

1. Evitar el consumo de mariscos y pescados crudos.
2. Evitar el consumo de marisco apenas cocido al vapor o insuficientemente cocinado.
3. Seguir las directrices de los organismos de salud pública sobre recogida, procesamiento y consumo de marisco, y evitar el marisco procedente de áreas con mareas rojas frecuentes.
4. Refrigerar inmediatamente las capturas de pescadores de ocio.
5. Evitar el consumo de grandes peces depredadores de arrecife

habitualmente implicados en la ciguatera, especialmente barracuda, serviola y pargo.
6. Evitar los peces de arrecife capturados en áreas endémicas de ciguatera, especialmente cabezas, vísceras y huevas.
7. Comunicar inmediatamente las sospechas de brotes de intoxicación por pescado o marisco a los departamentos de salud locales.
8. Remitir las sobras de alimentos o porciones no cocinadas del pescado o marisco a los departamentos de salud locales para su análisis, con el fin de establecer la naturaleza y cantidad de la toxina contaminante.
9. Por último, el médico informado puede ser de gran ayuda en la prevención de salud pública gracias a la educación del público general y su implicación con los organismos locales y públicos encargados de estos temas sanitarios.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado en parte por la Division of Intramural Research, NIAID, NIH.

Bibliografía

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:S470–S475.
2. Chegini S, Metcalfe DD. Contemporary issues in food allergy: seafood toxin-induced disease in the differential diagnosis of allergic reactions. *Allergy Asthma Proc*. 2005;26:183–190.
3. Ohnuma S, Higa M, Hamanaka S, Matsushima K, Yamamuro W. An outbreak of allergy-like food poisoning. *Intern Med*. 2001;40:833–835.
4. Sanchez-Guerrero IM, Vidal JB, Escudero AI. Scombroid fish poisoning: a potentially life-threatening allergic-like reaction. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:433–434.
5. O'Connor MM, Forbes GM. Scombroid poisoning: not fish allergy. *Aust N Z J Med*. 2000;30:520.
6. Ahmed FE, ed. *Naturally occurring fish and shellfish poisons [Chapter 4]. Seafood Safety*. Washington, DC: National Academy Press; 1991:87–110.
7. Bean NH, Griffin PM, Goulding JS, Ivey CB. Foodborne disease outbreaks, 5-year summary, 1983-1987. *MMWR CDC Surveill Summ*. 1990;39:15–57.
8. Bean NH, Goulding JS, Lao C, Angulo FJ. Surveillance for foodborne disease outbreaks, United States, 1988-1992. *MMWR CDC Surveill Summ*. 1996;45:1–66.
9. Olsen SJ, MacKinnon LC, Goulding JS, Bean NH, Slutsker L. Surveillance for foodborne disease outbreaks–United States, 1993-1997. *MMWR CDC Surveill Summ*. 2000;49:1–51: see also 262.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Foodborne Outbreak Online Database (FOOD). http://www.cdc.gov/foodborneoutbreaks/.
11. Ayers LT, Williams IT, Gray S, Griffin PM. Surveillance for foodborne disease outbreaks–United States, 2006. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:609–615.
12. Boore A, Herman KM, Perez AS, et al. Surveillance for foodborne disease outbreaks–United States, 2007. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:973–979.
13. Gould LH, Nisler AL, Herman KM, et al. Surveillance for foodborne disease outbreaks–United States, 2008. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60:1197–1202.
14. Dalton CB, Gregory J, Kirk MD, et al. Foodborne disease outbreaks in Australia, 1995 to 2000. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2004;28:211–224.
15. Isbister GK, Kiernan MC. Neurotoxic marine poisoning. *Lancet Neurol*. 2005;4:219–228.
16. Lewis RJ. Ciguatera: Australian perspectives on a global problem. *Toxicon*. 2006;48:799–809.
17. Kellmann R, Stüken A, Orr RJ, Svendsen HM, Jakobsen KS.

Biosynthesis and molecular genetics of polyketides in marine dinoflagellates. *Mar Drugs*. 2010;8:1011–1048.
18. Arnott GH. Toxic marine microalgae: a worldwide problem with major implications for seafood safety. *Adv Food Safety*. 1998;1:24–34.
19. Viviani R. Eutrophication, marine biotoxins, human health. *Sci Total Environ*. 1992;(Suppl):631–662.
20. Derne B, Fearnley E, Goater S, Carter K, Weinstein P. Ciguatera fish poisoning and environmental change: a case for strengthening health surveillance in the Pacific? *Pac Health Dialog*. 2010;16:99–108.
21. Llewellyn LE. Revisiting the association between sea surface temperature and the epidemiology of fish poisoning in the South Pacific: reassessing the link between ciguatera and climate change. *Toxicon*. 2010;56:691–697.
22. Lehane L. Paralytic Shellfish Poisoning: A Review. Canberra, Australia: National Office of Animal and Plant Health Agriculture. *Fisheries and Forestry*. 2000.
23. Merson MH, Baine WB, Gangarosa EJ, Swanson RC. Scombroid fish poisoning. Outbreak traced to commercially canned tuna fish. *J Am Med Assoc*. 1974;228:1268–1269.
24. Lange WR. Scombroid poisoning. *Am Fam Physician*. 1988;37:163–168.
25. Hungerford JM. Scombroid poisoning: a review. *Toxicon*. 2010;56:231–243.
26. Lukton A, Olcott HS. Content of free imidazole compounds in the muscle tissue of aquatic animals. *Food Res*. 1958;23:611–618.
27. Taylor SL. Histamine food poisoning: toxicology and clinical aspects. *CRC Crit Rev Toxicol*. 1986;17:91–128.
28. Centers for Disease Control [CDC] Scombroid fish poisoning–Illinois, South Carolina. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1989;38:140–142.
29. Hughes JM, Potter ME. Scombroid-fish poisoning. From pathogenesis to prevention. *N Engl J Med*. 1991;324:766–768.
30. Morrow JD, Margolies GR, Rowland J, Roberts LJ. Evidence that histamine is the causative toxin of scombroid fish poisoning. *N Engl J Med*. 1991;324:716–720.
31. Bedry R, Gabinski C, Paty MC. Diagnosis of scombroid poisoning by measurement of plasma histamine. *N Engl J Med*. 2000;342:520–521.
32. Lehane L, Olley J. Histamine fish poisoning revisited. *Int J Food Microbiol*. 2000;58:1–37.
33. Friedman MA, Fleming LE, Fernandez M, et al. Ciguatera fish poisoning: treatment, prevention and management. *Mar Drugs*. 2008;6:456–479.
34. Hughes JM, Merson MH. Fish and shellfish poisoning. *N Engl J Med*. 1976;295:1117–1120.
35. Lange WR. Ciguatera fish poisoning. *Am Fam Physician*. 1994;50:579–584.
36. Rakita RM. Ciguatera poisoning. *J Travel Med*. 1995;2:252–254.

37. Gollop JH, Pon EW. Ciguatera: a review. Hawaii. *Med J*. 1992;51:91–99.
38. Bagnis R, Chameau S, Chungue E, et al. Origins of ciguatera fish poisoning: a new dinoflagellate Gambierdiscus toxicus Adachi and Fukuyo, definitely involved as a causal agent. *Toxicon*. 1980;18:199–208.
39. Dickey RW, Plakas SM. Ciguatera: a public health perspective. *Toxicon*. 2010;56:123–136.
40. Lewis RJ, Holmes MJ. Origin and transfer of toxins involved in ciguatera. *Comp Biochem Physiol C*. 1993;106:615–628.
41. Bidard JN, Vijuerben HPM, Frelin C, et al. Ciguatoxin is a novel type of Na^+ channel toxin. *J Biol Chem*. 1984;359:8353–8357.
42. Escobar LI, Salvador C, Martinez M, Vaca L. Maitotoxin, a cationic channel activator. *Neurobiology*. 1998;6:59–74.
43. Lehane L, Lewis RJ. Ciguatera: recent advances but the risk remains. *Int J Food Microbiol*. 2000;61:91–125.
44. Van Dolah FM. Marine algal toxins: origins, health effects, and their increased occurrence. *Environ Health Perspect*. 2000;108:133–141.
45. Noguchi T, Arakawa O. Tetrodotoxin–distribution and accumulation in aquatic organisms, and cases of human intoxication. *Mar Drugs*. 2008;6:220–242.
46. Lange WR. Puffer fish poisoning. *Am Fam Physician*. 1990;42:1029–1033.
47. Field J. Puffer fish poisoning. *J Accid Emerg Med*. 1998;15:334–336.
48. CDC Tetradotoxin poisoning associated with eating puffer fish transported from Japan–California, 1996. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1996;45:389–391.
49. Noguchi T, Onuki K, Arakawa O. Tetrodotoxin poisoning due to pufferfish and gastropods, and their intoxication mechanism. *ISRN Toxicology*. 2011:276939: doi:10.5402/2011/276939.
50. Fozzard HA, Lipkind GM. The tetrodotoxin binding site is within the outer vestibule of the sodium channel. *Mar Drugs*. 2010;8:219–234.
51. Noguchi T, Arakawa O. Tetrodotoxin–Distribution and accumulation in aquatic organisms, and cases of human intoxication. *Mar Drugs*. 2008;6:220–242.
52. Taylor DA, Vaisocherova H, Deeds J, DeGrasse S, Jiang S. Tetrodotoxin detection by a surface plasmon resonance sensor in pufferfish matrices and urine. *J Sensors*. 2011:601704: doi:10.1155/2011/601704.
53. Etheridge SM. Paralytic shellfish poisoning: seafood safety and human health perspectives. *Toxicon*. 2010;56:108–122.
54. McLaughlin JB, Fearey DA, Esposito TA, Porter KA. Paralytic shellfish poisoning–southeast Alaska, May-June 2011. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60:1554–1556.
55. Gessner BD, Middaugh JP. Paralytic shellfish poisoning in Alaska: a 20-year retrospective analysis. *Am J Epidemiol*. 1995;141:766–770.

56. Kao CY. Paralytic shellfish poisoning [Chapter 4]. In: Falconer IR, ed. *Algal Toxins in Seafood and Drinking Water*. London and New York: Academic Press; 1993:75–86.
57. Hall S, Strichartz G, Moczydlowski E, et al. The saxitoxins: sources, chemistry, and pharmacology [Chapter 3]. In: Hall S, Strichartz G, eds. *Marine Toxins: Origin, Structure and Molecular Pharmacology*. Washington, DC: American Chemical Society Symposium Series; 1990:29–65.
58. Wiese M, D'Agostino PM, Mihali TK, Moffitt MC, Neilan BA. Neurotoxic alkaloids: saxitoxin and its analogs. *Mar Drugs*. 2010;8:2185–2211.
59. Hackett JD, Wisecaver JH, Brosnahan ML, et al. Evolution of saxitoxin synthesis in cyanobacteria and dinoflagellates. *Mol Biol Evol*. 2012;30:70–78.
60. Llewellyn LE. Saxitoxin, a toxic marine natural product that targets a multitude of receptors. *Nat Prod Rep*. 2006;23:200–222.
61. Leftley JW, Hannah F. Phycotoxins in seafood. In: Watson DH, ed. *Natural Toxicants in Food*. Sheffield: Sheffield Academic; 1998:182–224.
62. Hungerford JM, Weckell MM, Analytical methods for marine toxins. Tu AT, ed. *Handbook of Natural Toxins, Food Poisoning*, vol. 7. New York: Marcel Dekker Inc; 1992:416–473.
63. Ben-Gigirey B, Rodríguez-Velasco ML, Otero A, Vieites JM, Cabado AG. A comparative study for PSP toxins quantification by using MBA and HPLC official methods in shellfish. *Toxicon*. 2012;60:864–873.
64. Humpage AR, Magalhaes VF, Froscio SM. Comparison of analytical tools and biological assays for detection of paralytic shellfish poisoning toxins. *Anal Bioanal Chem*. 2010;397:1655–1671.
65. Taylor SL. Marine toxins of microbial origin. *Food Tech*. 1988;42:94–98.
66. Dale B, Yentsch CM. Red tide and paralytic shellfish poisoning. *Oceanus*. 1978;21:41–49.
67. Scholin CA, Anderson DM. Population analysis of toxic and non-toxic Alexandrium species using ribosomal RNA signature sequences. In: Smayda TJ, Shimizu Y, eds. *Toxic Phytoplankton Blooms in the Sea*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 1993:95–102.
68. Food and Drug Administration [FDA] *Natural toxins [Chapter]. Fish and Fishery Products Hazards and Controls Guide*. 2nd edn Washington, DC: Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Seafood; 1998: pp. 65-72.
69. Regulation (EC) No 853/2004 of the European Parliament and of the Council of 29 April 2004 laying down specific hygiene rules for food of animal origin. Offic J Eur Union L 226:22-82.
70. Reich A, Blackmore C, Lazensky R, Geib K. Illness associated with red tide–Nassau County, Florida, 2007. *Morb Mortal Wkly Rep 2008*. 2007;57:717–720.

71. Watkins SM, Reich A, Fleming LE, Hammond R. Neurotoxic shellfish poisoning. *Mar Drugs*. 2008;6:431–455.
72. Shimoda T, Krzanowski Jr J, Nelson R, et al. In vitro red tide toxin effects on human bronchial smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;81:1187–1191.
73. Tester PA, Steidinger KA. Gymnodynium breve red tide: initiation, transport, and consequences of surface circulation. *Limnol Oceanogr*. 1997;42:1052–1075.
74. Carlton JT, Geller JB. Ecological roulette: the global transport of nonindigenous marine organisms. *Science*. 1993;261:78–82.
75. Anderson DM, Burkholder JM, Cochlan WP, et al. Harmful algal blooms and eutrophication: examining linkages from selected coastal regions of the United States. *Harmful Algae*. 2008;8:39–53.
76. Pierce RH, Henry MS. Harmful algal toxins of the Florida red tide (*Karenia brevis*): natural chemical stressors in South Florida coastal ecosystems. *Ecotoxicology*. 2008;17:623–631.
77. Food and Drug Administration [FDA] *Natural toxins [Chapter]. Fish and Fishery Products Hazards and Controls Guidance*. 4th edn FDA; 2011: pp. 99-112.
78. Todd ECD. Amnesic shellfish poisoning–a new seafood toxin syndrome. In: Graneli E, Sundstrom B, Edler L, Anderson DM, eds. *Proceedings of the 4th International Conference on Toxic Marine Phytoplankton*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 1989:504–508.
79. Perl TM, Bedard L, Kosatsky T, et al. An outbreak of toxic encephalopathy caused by eating mussels contaminated with domoic acid. *N Engl J Med*. 1990;322:1775–1780.
80. Teitelbaum JS, Zatorre RJ, Carpenter S, et al. Neurologic sequelae of domoic acid intoxication due to the ingestion of contaminated mussels. *N Engl J Med*. 1990;322:1781–1787.
81. Subba RD, Quilliam M, Pocklington R. Domoic acid–a neuro-toxic amino acid produced by the marine diatom Nitzschia pungens in culture. *Can J Fish Aquat Sci*. 1988;45:2076–2079.
82. Jeffery B, Barlow T, Moizer K, et al. Amnesic shellfish poison. *Food Chem Toxicol*. 2004;42:545–557.
83. Pulido OM. Domoic acid toxicologic pathology: a review. *Mar Drugs*. 2008;6:180–219.
84. Walz PM, Garrison DL, Graham WM, et al. Domoic acid–producing diatom blooms in Monterey Bay, California: 1991-1993. *Nat Toxins*. 1994;2:271–279.
85. Jeffery B, Barlow T, Moizer K, Paul S, Boyle C. Amnesic shellfish poison. *Food Chem Toxicol*. 2004;42:545–557.
86. He Y, Fekete A, Chen G, et al. Analytical approaches for an important shellfish poisoning agent: domoic Acid. *J Agric Food Chem*. 2010;58:11525–11533.
87. Lefebvre KA, Robertson A. Domoic acid and human exposure risks: a

review. *Toxicon*. 2010;56:218–230.
88. Washington State Department of Health *Establishing Tolerable Dungeness Crab (Cancer Magister) and Razor Clam (Siliqua Patula) Domoic Acid Contaminant Levels*. Olympia, WA: Office of Environmental Health Assessment; 1996.
89. Whittle K, Gallacher S. Marine toxins. *Br Med Bull*. 2000;56:236–253.
90. Goto H, Igarashi T, Yamamoto M, et al. Quantitative determination of marine toxins associated with diarrhetic shellfish poisoning by liquid chromatography coupled with mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2001;907:181–189.
91. Vale C, Botana LM. Marine toxins and the cytoskeleton: okadaic acid and dinophysistoxins. *FEBS J*. 2008;275:6060–6066.
92. Tripuraneni J, Koutsouris A, Pestic L, et al. The toxin of diarrheic shellfish poisoning, okadaic acid, increases intestinal epithelial paracellular permeability. *Gastroenterology*. 1997;112:100–108.
93. Burgess V, Shaw G. Pectenotoxins–an issue for public health: a review of their comparative toxicology and metabolism. *Environ Int*. 2001;27:275–283.
94. Quilliam MA. Phycotoxins. *J AOAC Int*. 1999;82:773–781.
95. Manerio E, Rodas VL, Costas E, Hernandez JM. Shellfish consumption: a major risk factor for colorectal cancer. *Med Hypotheses*. 2008;70:409–412.
96. Windust AJ, Wright JLC, McLachlan JL. The effects of the diarrhetic shellfish poisoning toxins, okadaic acid and dinophysistoxin-1, on the growth of microalgae. *Mar Biol*. 1996;126:19–25.
97. Paz B, Daranas AH, Norte M, Riobó P, Franco JM, Fernández JJ. Yessotoxins, a group of marine polyether toxins: an overview. *Mar Drugs*. 2008;6:73–102.
98. Louppis AP, Badeka AV, Katikou P, Paleologos EK, Kontominas MG. Determination of okadaic acid, dinophysistoxin-1 and related esters in Greek mussels using HPLC with fluorometric detection, LC-MS/MS and mouse bioassay. *Toxicon*. 2010;55:724–733.
99. Twiner MJ, Rehmann N, Hess P, Doucette GJ. Azaspiracid shellfish poisoning: a review on the chemistry, ecology, and toxicology with an emphasis on human health impacts. *Mar Drugs*. 2008;6:39–72.
100. CDR Food poisoning caused by shellfish contaminated by marine algal toxins. *Commun Dis Rep CDR Wkly*. 2001;11:19.
101. James KJ, Fidalgo Saez MJ, Furey A, Lehane M. Azaspiracid poisoning, the food-borne illness associated with shellfish consumption. *Food Addit Contam*. 2004;21:879–892.
102. Food Safety Authority of Ireland (FSAI). Risk Assessment of Azaspiracids in Shellfish, August 2006. A Report of the Scientific Committee of the Food Safety Authority of Ireland, Dublin, Ireland.
103. Klontz KC, Abraham A, Plakas SM, Dickey RW. Mussel-associated azaspiracid intoxication in the United States. *Ann Intern Med*.

2009;150:361.
104. Ito E, Satake M, Ofuji K, et al. Multiple organ damage caused by a new toxin azaspiracid, isolated from mussels produced in Ireland. *Toxicon*. 2000;38:917–930.
105. Lehane M, Fidalgo Saez MJ, Magdalena AB, et al. Liquid chromatography–multiple tandem mass spectrometry for the determination of ten azaspiracids, including hydroxyl analogues in shellfish. *J Chromatogr A*. 2004;1024:63–70.
106. Furey A, O'Doherty S, O'Callaghan K, Lehane M, James KJ. Azaspiracid poisoning (AZP) toxins in shellfish: toxicological and health considerations. *Toxicon*. 2010;56:173–190.

42

Reacciones neurológicas a alimentos y aditivos alimentarios

Richard W. Weber Denver School of Medicine, University of Colorado, Denver, CO, USA

Conceptos clave

- En varios trastornos con manifestaciones neurológicas, migraña y epilepsia los más notables, se han sospechado o demostrado factores dietéticos.
- La migraña dietética es una entidad auténtica, con mecanismos farmacológicos e inmunológicos implicados en un subgrupo de pacientes migrañosos.
- El beneficio de las dietas cetógenas en el tratamiento de la epilepsia está bien establecido, pero sigue sin estar claro de qué modo operan.
- La anafilaxia alimentaria puede presentarse con manifestaciones neurológicas en una cuarta parte de los casos.
- Las complicaciones neurológicas asociadas a la sensibilidad al gluten tienen una etiología incierta.

El impacto de los alimentos o aditivos alimentarios sobre las funciones neurológicas ha recibido una atención variable, desde descripciones de casos hasta provocaciones doble ciegas, controladas con placebo. Los signos y síntomas oscilan entre algunos puramente subjetivos y otros que pueden validarse mediante hallazgos objetivos. Este capítulo se ocupará de síndromes como la migraña alimentaria y la epilepsia.

Migraña

En 1962, el Ad Hoc Committee on the Classification of Headache definió la migraña como ataques recidivantes de cefalea muy variables en cuanto a su intensidad, frecuencia y duración. Los ataques tienen con frecuencia un inicio unilateral; se asocian habitualmente con anorexia y, en ocasiones, con náuseas y vómitos; algunos están precedidos o asociados a alteraciones sensitivas, motoras y afectivas evidentes; y a menudo son familiares [1]. La migraña clásica comienza con un aura prodrómica previa al inicio de la cefalea, con frecuencia trastornos visuales, como escotomas centelleantes, mientras que la migraña común carece de esos pródromos. La migraña complicada se acompaña de alteraciones neurológicas más importantes, por ejemplo, hemiplejía transitoria.

La migraña aparece en el 5-30% de la población general, con una predisposición familiar en el 60-80% de los casos, y afecta a las mujeres tres veces más que a los hombres. Una encuesta de 1992 a 20.468 personas reveló que el 5,7% de los hombres y el 17,6% de las mujeres sufrían uno o más episodios de migraña al año, con la prevalencia máxima entre 35 y 45 años de edad [2]. En la población estadounidense, 8,7 millones de mujeres y 2,6 millones de hombres sufren migraña con discapacidad moderada o grave. Un estudio de 1992 en Minnesota estimó que la prevalencia de la migraña llegaba al 40% [3].

Los factores desencadenantes de migrañas son estrés, luces brillantes o sonidos fuertes, esfuerzo físico excesivo, ayuno y alimentos. Las menstruaciones o el uso de anticonceptivos orales pueden precipitar las cefaleas, pero la migraña mejora con frecuencia en la gestación. Las anomalías del electroencefalograma (EEG) son mínimas y más frecuentes en la migraña infantil, con descargas epileptiformes observadas en 18 de 100 pacientes [4]. Ante la ausencia de pruebas de laboratorio de confirmación definitiva, el diagnóstico se basa fundamentalmente en la anamnesis. Es necesario descartar otros trastornos que remedan migrañas: aneurisma, arteritis temporal, carcinoide, feocromocitoma, tumor encefálico, malformación arteriovenosa, glaucoma, mastocitosis e insuficiencia vascular carotídea o vertebrobasilar.

Teorías sobre la etiología de la migraña

No hay consenso respecto a la etiología primaria de la migraña. La característica pulsátil de la cefalea apoya una teoría vascular, mientras que el aura se explicó por vasoconstricción intracerebral y la cefalea consiguiente por inflamación posvasodilatación. Esta teoría recibió el respaldo de los indicios de hipoperfusión cerebral [5]. La teoría neurógena apunta a una respuesta neuronal defectuosa a los neurotransmisores, con cambios vasculares secundarios a impulsos neuronales y vasoactividad de ciertos

neurotransmisores, como la sustancia P [6]. Moskowitz y Macfarlane destacaron que varios niveles de desencadenantes fisiopatológicos y factores potenciadores podrían consolidar los elementos neurógenos y vasógenos en la migraña [7]. Se ha propuesto que ciertos mecanismos corticales iónicos y metabólicos liberan sustancias nociceptivas que estimulan fibras sensitivas trigeminovasculares. Estos impulsos causan dolor y liberan neuropéptidos, como la sustancia P y la neurocinina A, e inducen vasodilatación y extravasación de proteínas, que causan más liberación de sustancias nociceptivas y sensibilización de terminales nerviosas sensitivas. El gran número de mastocitos durales se ha visto implicado en este proceso [7]. La marcada predominancia femenina y el agravamiento por las menstruaciones y el tratamiento anticonceptivo hormonal refuerzan la importancia de los aspectos hormonales en la migraña. Un estudio con 200 pacientes migrañosos reveló que los factores hormonales eran desencadenantes importantes en el 54% de las mujeres [8]. Por tanto, la gran variedad de modalidades terapéuticas puede explicarse por la complejidad de iniciar y potenciar elementos en la reacción de migraña.

Manipulaciones dietéticas en la migraña

Es posible que las dietas estén implicadas en la gravedad de la migraña, al limitar la disponibilidad de precursores para la génesis de mediadores vasoactivos o transmisores de nociceptores. Se han probado dietas ricas en hidratos de carbono y escasas en proteínas-triptófano para modificar las migrañas. Si la serotonina plaquetaria es un precipitante de la fase vasoconstrictora de la migraña, una ingesta dietética restringida de serotonina y su precursor, el triptófano, podría descender las concentraciones de plaquetas, aliviando las cefaleas migrañosas. Sin embargo, el aumento de las concentraciones encefálicas de serotonina mejoraría tal vez la migraña a través del sistema antinociceptivo. La liberación de insulina provocada por las comidas ricas en hidratos de carbono aumentaría el triptófano disponible para el encéfalo, con el consiguiente incremento en la síntesis de serotonina. Hasselmark et al. probaron ese tipo de dieta durante 50 días tras 30 días con la dieta habitual en 10 migrañosos, y 7 completaron el estudio [9]. Aunque tres de los cuatro con migraña clásica presentaron una mejoría notable en la frecuencia de las cefaleas, ningún paciente con migraña común obtuvo beneficios y no había diferencias en la captación plaquetaria de serotonina. Los autores plantearon que el beneficio podría deberse a un descenso en la ingesta de alimentos desencadenantes de migraña o bien a un aumento de las concentraciones encefálicas de serotonina. Drummond observó los efectos de la depleción dietética aguda de triptófano sobre la inducción de mareo cinético [10]. Comparó 37 controles con 39 pacientes migrañosos, que, como grupo, son susceptibles al mareo cinético. La depleción de triptófano aumentó el mareo, las náuseas y la ilusión de movimiento en los controles hasta niveles cercanos a aquellos de los migrañosos, en quienes la depleción

apenas tuvo efecto. Postularon que los migrañosos tienen concentraciones de serotonina central crónicamente bajas, o que los receptores serotoninérgicos serían menos sensibles en los migrañosos que en los controles.

En un estudio cruzado doble ciego, Harel et al. examinaron el beneficio en la migraña de adolescentes de los suplementos dietéticos con aceite de pescado rico en ácidos grasos poliinsaturados ω-3 de cadena muy larga, comparado con placebo de aceite de oliva [11]. La frecuencia y gravedad de las cefaleas se redujeron respecto a la situación basal con el aceite de pescado y el de oliva ($p < 0,0001$ y $p < 0,01$-$0,03$, respectivamente). Las reducciones estaban entre el 65 y el 87% respecto a la gravedad, duración y frecuencia para ambos tratamientos. Los autores concluyeron que ambos aceites eran activos, y la magnitud de la mejoría está en contra de un efecto placebo.

Asociación entre alergia alimentaria y migraña

Según refieren los propios afectados, la alergia alimentaria es más frecuente en migrañosos que en individuos con cefaleas no migrañosas o sin cefaleas [12]. Pinnas y Vanselow describieron que la asociación alergia-migraña tiene más de 100 años: en 1885, Trousseau había incluido la cefalea periódica en la diátesis alérgica; Tileston, en 1918, relacionó la migraña con el asma, y el año siguiente, Pagniez consideró la migraña como una manifestación de anafilaxia [13]. En 1921, Brown ligó los ataques a leche, huevo, pescado, ternera, cerdo y chocolate [14]. En 1927, Vaughan comunicó que 10 de 33 pacientes migrañosos estudiados presentaban desencadenantes alimentarios específicos [15]. Estos fueron identificados mediante pruebas cutáneas seguidas de eliminación y nueva provocación con los alimentos sospechosos. Excepto por un única provocación ciega, todas fueran abiertas. Eyermann refirió que el 69% de los pacientes con cefalea mejoraban con una dieta de eliminación [16]. Hasta 44 personas tenían cefaleas con los alimentos sospechosos, que comenzaban 3-6 h después de la ingesta. La dieta estaba dirigida por los resultados de las pruebas cutáneas, pero incluso el 53% de los no respondedores tenían pruebas positivas, lo que apunta a una sobreinterpretación de las pruebas cutáneas. Además, muchos de los pacientes no cumplían los criterios aceptados de migraña. Balyeat y Rinkel plantearon que, de 202 pacientes migrañosos consecutivos sometidos a pruebas cutáneas con alimentos y dietas de eliminación, 120 obtuvieron una mejoría del 60% o mayor, y solo el 12% no presentaron mejoría o esta fue pequeña [17]. En 1932, DeGowin comunicó los resultados de 60 pacientes migrañosos con pruebas cutáneas de alimentos intradérmicas o intraepidérmicas [18]. Las dietas de eliminación en 42 pacientes lograron una mejoría completa en 14 y parcial en otros 19; no reseñó la incidencia de cefalea con la reintroducción de los alimentos.

Estos primeros estudios indicaban que la alergia alimentaria, así determinada por pruebas cutáneas, era una causa significativa de migraña. Son deficientes por tratarse de estudios abiertos y susceptibles al sesgo de

expectativa y efecto placebo. Por tanto, la opinión mayoritaria sobre la migraña se alejó de la implicación causal de la alergia. A pesar de todo, en 1952, Unger y Unger titularon un artículo «La migraña es una enfermedad alérgica» [19]. Hay que destacar que el artículo anterior de ese número llevaba como título «¿Es la migraña una enfermedad alérgica?» [20]. Posteriormente, Schwartz detalló su extenso trabajo epidemiológico en Dinamarca, con 241 pacientes asmáticos, 200 controles no alérgicos y sus 3.815 familiares de cuatro generaciones. No encontró diferencias en la frecuencia de migraña en familiares de asmáticos y controles normales, ya que reseñó que la migraña era muy frecuente, y no resultaba inesperado encontrarla en familiares alérgicos.

Unger y Unger estudiaron 55 pacientes con pruebas cutáneas, dietas de eliminación, diarios de alimentos y la «prueba de alimentación» para identificar alimentos desencadenantes de migraña [19]. Se registraban todos los alimentos ingeridos 24 h antes del inicio de una migraña. Los pacientes se sometían a provocación con una o dos raciones del alimento sospechoso tras seguir una dieta de eliminación durante 2 semanas, y se registraban todos los síntomas en las 24 h siguientes. De los 55 pacientes, 35 lograron una mejoría completa de los síntomas de migraña, 9 no mejoraron y 11 obtuvieron un beneficio parcial. Las pruebas cutáneas con alimentos resultaron inútiles, ya que solo identificaron alimentos desencadenantes en cinco ocasiones. El inicio de la cefalea podía demorarse 3-6 h tras la ingesta del alimento precipitante.

Los estudios abiertos en los 25 años siguientes respaldaron la utilidad de las dietas de eliminación en la migraña sin apenas conocer los mecanismos. En 1979, Grant comunicó unos resultados notables en 60 pacientes que siguieron una dieta de eliminación estricta a base de cordero y pera [21]. De un grupo inicial de 126 pacientes con migraña, 35 suspendieron la dieta, y los datos solo concernían a 60. Tras 5 días de dieta, los alimentos se reintrodujeron individualmente, y se controlaron los síntomas y la frecuencia cardíaca durante 1,5 h como máximo. Todos los pacientes mejoraron, con resolución completa en 51 (85%). Los alimentos considerados desencadenantes de síntomas en cada paciente oscilaban entre 1 y 30, con una media de 10. No se realizaron provocaciones ciegas, y estos resultados reflejan, sin duda, un efecto placebo sustancial. El uso de la prueba de la frecuencia cardíaca carece de validez documentada y podría llevar a la eliminación innecesaria de múltiples alimentos. Los 31 pacientes que continuaron con la dieta, pero no fueron incluidos en el análisis de datos, presumiblemente lograron resultados menos llamativos.

Monro et al. describieron 47 migrañosos tratados con dietas de eliminación y rotación [22]. De los 36 pacientes que completaron la fase de dieta, 23 identificaron alimentos desencadenantes. Posteriormente, la prueba de radioalergoadsorción (RAST) ante una batería de alimentos encontró que los desencadenantes de migraña tenían títulos más elevados en la RAST que los alimentos no inductores de cefaleas. En el seguimiento, estos autores presentaron nueve pacientes migrañosos con sensibilidad alimentaria

reproducible documentada mediante dietas de eliminación con provocaciones abiertas [23]. El cromoglicato oral en dosis altas bloqueaba la cefalea en cinco pacientes, a diferencia del placebo. En 1983, Ratner et al. describieron el beneficio de una dieta estricta sin proteínas de leche en pacientes con migraña clásica y déficit de lactasa [24]. De los 19 pacientes con déficit enzimático, 18 mejoraron con la dieta; 1 paciente con déficit de lactasa y 7 tolerantes de la lactosa no obtuvieron beneficios. Hughes et al. reseñaron que 19 de 21 pacientes migrañosos tratados con una dieta «semielemental» durante 1 semana presentaron una reducción notable de la gravedad de la cefalea [25]. Estos estudios sin enmascarar indicaron que un gran porcentaje de pacientes con migraña podría beneficiarse de la eliminación de alimentos específicos y, cuanto más estricta fuera la dieta, mayor sería la probabilidad de éxito.

Hay pocos estudios que utilicen provocaciones alimentarias orales doble ciegas, controladas con placebo (PAODCCP), necesarias para aclarar estos aspectos en un área en la que causa y efecto se valoran según síntomas subjetivos. Un trabajo preliminar de Vaughan et al. en 1983 relacionó la utilidad de las pruebas cutáneas y PAODCCP con cápsulas de alimentos en pacientes adultos con migraña [26]. Ese mismo año, Egger et al. estudiaron a 99 niños con migrañas semanales mantenidos durante 3-4 semanas con una dieta «oligoantígena»: cordero o pollo; arroz o patatas; manzana o plátanos; crucíferas (nabo), y agua más suplementos vitamínicos [27]. Si no obtenían beneficios, se administraban los alimentos alternativos. En los que mejoraron se reintrodujeron diariamente alimentos en raciones normales: aquellos que identificaron un alimento desencadenante pasaron a la fase de PAODCCP. Un total de 88 pacientes completaron la dieta, y 78 se recuperaron por completo, 4 mejoraron en gran medida, y 6 no obtuvieron beneficios. De los 82 que mejoraron, 74 tenían migrañas por uno o más alimentos, y la cefalea se inició con una mediana de 2 días después de la reintroducción del alimento responsable. Se realizaron PAODCCP alimentarias en 40 niños: 26 respondieron al compuesto activo únicamente, 2 al placebo, 4 a ambos y 8 a ninguno ($p < 0{,}001$). Las pruebas intraepidérmicas identificaron todos los desencadenantes solo en 3 pacientes. El 89% de los niños que completaron la fase de dieta se recuperaron por completo, y en el 29,5% de esos niños se constató al menos un alimento provocador en la PAODCCP.

Otro estudio con PAODCCP de Atkins et al. resultó negativo [28]. Evaluaron a 36 niños con pruebas intraepidérmicas de 20 alimentos. En 16 se sospechó un alimento o aditivo, y 2 presentaron una prueba cutánea positiva. Los alimentos indicados por los pacientes se examinaron en un total de 19 PAODCCP: ninguno desencadenó ataques de migraña. En 20 pacientes no se identificaron desencadenantes y solo 5 tenían más de dos cefaleas a la semana. Esos cinco siguieron una dieta de eliminación y dos quedaron libres de cefaleas, que no recidivaron al volver a una dieta normal. Las diferencias de resultados entre estos dos estudios podrían explicarse por el diseño del protocolo y la selección de los pacientes. Todos los pacientes de Egger

siguieron la dieta de eliminación, probablemente componían un grupo con mayor afectación y las provocaciones contenían mayor cantidad de alimentos a lo largo de varios días. Estas provocaciones más prolongadas podrían llevar a un número mayor de falsos positivos por la recidiva espontánea característica de las migrañas. Como la cefalea quizás tenga un inicio demorado, es posible que los pacientes no identifiquen los alimentos, y las pruebas solo con productos sospechosos según la anamnesis reducirían falsamente la tasa de respuesta.

Mansfield, Vaughan et al. evaluaron 43 pacientes adultos con migraña consecutivos derivados de una consulta de neurología [29]. Se realizaron pruebas intraepidérmicas con 83 alimentos y los alimentos positivos se eliminaron de la dieta durante 1 mes. Los pacientes cuyas pruebas cutáneas fueron negativas siguieron una dieta de eliminación de trigo, maíz, leche y huevo. Los individuos con una reducción de dos tercios o superior en la frecuencia de cefaleas se sometieron a una serie de provocaciones simple ciegas con 8 g de alimento desecado o un número similar de cápsulas de placebo. Las provocaciones positivas se seguían de PAODCCP. De los 43, 13 (30%) alcanzaron la reducción de dos tercios dietética. De los siete sometidos a PAODCCP, ninguno respondió al placebo, cinco presentaron migrañas con el compuesto activo y dos no tuvieron cefalea en ambas provocaciones.

Vaughan et al. estudiaron otros 104 pacientes adultos migrañosos en otro protocolo de PAODCCP [30-32]. Todos los pacientes tenían migraña constatada por neurología y una frecuencia de cefaleas de al menos tres al mes con una dieta normal. Se realizaron pruebas intraepidérmicas con 83 alimentos, y todos los productos indicados por las pruebas cutáneas y/o anamnesis se retiraron durante 1 mes, así como trigo, maíz, leche y huevo. Los pacientes con una reducción superior al 50% en la frecuencia de cefaleas continuaron en el estudio. Los alimentos fueron reintroducidos de forma abierta y consumidos tres veces al día. La identificación de al menos un alimento desencadenante conducía a la fase de PAODCCP. Se administraban alimentos desecados en cápsulas tres veces al día, con una secuencia de provocación aleatorizada de 4 días, consistente en 2 días de placebo (P) y 2 días de ingrediente activo (A). Como Egger había descrito que algunos pacientes solo reaccionaban el segundo día de la provocación con cantidades mayores del alimento implicado [27], los días activos eran consecutivos y las secuencias de provocaciones seguían las pautas AAPP, PAAP o PPAA. Una provocación positiva consistía en cefalea ambos días o en el segundo día de la provocación, y cualquier respuesta al placebo se consideraba provocación negativa.

En 40 pacientes (38,5%), la reducción de la frecuencia de migrañas fue superior al 50%, y ocho no tuvieron ningún episodio. De los 36 sometidos a provocaciones abiertas, 27 pudieron identificar al menos un desencadenante, con un intervalo de 1-4. De los 24 pacientes sometidos a PAODCCP, 15 tuvieron migraña ambos días activos y 2 solo el segundo día. Tres refirieron cefalea con el placebo y cuatro no tuvieron ningún episodio de migraña. Por

tanto, más de una tercera parte de los 104 pacientes adultos migrañosos consecutivos lograron mejorías con la dieta de la eliminación, y 17 de 104 (16%) tuvieron una demostración por PAODCCP reproducible de migraña alimentaria. A diferencia del estudio anterior de Vaughan, pero de acuerdo con el de Egger, las pruebas cutáneas con alimentos no resultaron útiles [26,27]. Las pruebas cutáneas resultaron positivas para menos de la mitad de los alimentos desencadenantes documentados (tabla 42.1). No identificaban de forma constante los productos provocadores de migraña ni identificaban a aquellos pacientes con más probabilidad de beneficiarse de las manipulaciones dietéticas.

Tabla 42.1

Utilidad de las provocaciones alimentarias orales doble ciegas y de las pruebas cutáneas en pacientes con migraña.

Paciente n.°	Provocaciones abiertas positivas	Resultados de las pruebas cutáneas	Provocaciones doble ciegas positivas
1	Huevo	> 1	Huevo
	Leche	0	
	Trigo	> 1	
2	Café	> 2	Café
	Jarabe de arce	ND	
3	Trigo	> 3	Trigo
4	Alubias de carilla	> 4	Alubias de carilla
	Alubias pintas	> 3	
5	Huevo	> 1	Huevo
	Chocolate	0	
6	Huevo	0	Huevo
	Leche	0	
7	Trigo	0	Trigo
	Queso	0	
8	Trigo	0	Trigo
9	Trigo	0	Trigo
	Chocolate	0	
10	Leche	0	Leche
	Trigo	0	
	Chocolate	0	
	Queso	0	
11	Queso	0	Queso
	Chocolate	0	
12	Maíz	0	Maíz
	Trigo	0	
13	Café	0	Café
14	Queso	0	Queso
	Chocolate	0	
15	Maíz	0	Maíz
	Soja	0	
16	Trigo	0	Trigo
	Huevo	0	

Fuente: Tomado de las referencias bibliográficas 31-33.

Desencadenantes farmacológicos

En 1925, Curtis-Brown había propuesto que un metabolismo defectuoso de las proteínas era responsable de la migraña y daba lugar a «intoxicación por proteínas» [33]. Por tanto, la migraña podría producirse con la primera exposición y los pacientes mejorarían con dietas restrictivas. Aunque no había indicios a favor de esta teoría, sí apuntó a que la intolerancia alimentaria en pacientes migrañosos podría deberse a la acción farmacológica de un componente.

En los años sesenta, se describió la aparición de cefalea pulsátil intensa en pacientes que tomaban inhibidores de la monoaminooxidasa al ingerir

alimentos con tiramina. Hanington observó que esos alimentos a menudo eran señalados por los migrañosos como causantes de sus cefaleas [34]. Una provocación doble ciega en 45 pacientes con migraña mostró una respuesta de cefalea del 80% a 125 mg de tiramina, y el 8% reaccionó al placebo [35]. Aunque estudios posteriores confirmaron la sensibilidad a la tiramina en los migrañosos, otra serie de trabajos no logró demostrar la importancia de esta sustancia. En un estudio con PAODCCP, Moffett et al. evaluaron a 8 pacientes con migraña presuntamente sensibles a la tiramina, otros 10 migrañosos sin este antecedente y 7 pacientes con migraña y epilepsia [36]. Los pacientes presuntamente sensibles tenían síntomas ante el placebo con la misma frecuencia que con tiramina, un paciente con epilepsia presentó cefalea provocada por tiramina y ninguno de los otros migrañosos sufrió cefalea. Forsythe y Redmond, en una provocación enmascarada, usaron 100 mg de tiramina y encontraron que 12 de 61 niños reaccionaban; en un segundo grupo con 38 niños, solo hubo 5 respondedores a la tiramina [37]. Ziegler y Stewart describieron que 49 de 80 pacientes no tuvieron síntomas con 200 mg de tiramina ni con placebo, 12 presentaron síntomas con ambos, 11 solo con placebo y únicamente 8 con tiramina exclusivamente [38]. Las dietas sin tiramina no han logrado afectar a la frecuencia de cefaleas [39].

Los desencadenantes clásicos de migrañas, como chocolate, queso y vino tinto, quizás no contengan tiramina, sino feniletilamina [40]. Esta amina vasoactiva atraviesa la barrera hematoencefálica y es capaz de alterar el flujo sanguíneo cerebral. De seis pacientes con antecedentes de migraña provocada por chocolate, cinco desarrollaron cefalea en las 8 h posteriores a una provocación abierta con 100 g de chocolate [41]. Sandler et al. estudiaron con provocaciones simple ciegas a 36 pacientes que creían que el chocolate precipitaba sus cefaleas [42]. Recibieron 3 mg de feniletilamina o placebo; 18 pacientes refirieron cefalea con la amina, mientras que 6 notaron cefalea con el placebo, una diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, Schweitzer et al. analizaron distintas variedades de chocolate y encontraron cerca de 150 veces menos feniletilamina que la presente en los preparados evaluados por Sandler [43]. Concluyeron que la migraña provocada por chocolate no se debía a la feniletilamina o bien los migrañosos eran sensibles a concentraciones extremadamente bajas de esta sustancia. Otro estudio de PAODCCP en 25 pacientes con antecedentes de migraña provocada por chocolate o cacao encontró que 8 pacientes tenían cefalea solo con chocolate, 5 solo con placebo, 1 con ambos y 11 con ninguno [44]. En 15 pacientes se realizaron provocaciones repetidas con distintos preparados de chocolate y placebo: 5 tuvieron migraña solo con chocolate y solo 2 repitieron el mismo resultado del primer estudio. Los autores plantearon que el chocolate por sí mismo casi nunca es un desencadenante de migraña.

Durante unos meses, 28 pacientes con cefalea crónica siguieron una dieta sin histamina evitando bebidas alcohólicas, pescado, quesos, salchichas y chucrut [45]. Tras 4 semanas, 4 pacientes se habían librado de las cefaleas, 15 obtuvieron una mejoría superior al 50% y 9 no presentaron cambios; después

de 1 año, 8 de 9 pacientes mantenían la mejoría. Salfield et al. aleatorizaron a 39 niños con migraña a recibir una dieta rica en fibra o bien una dieta pobre en aminas vasoactivas [46]. Las vasoaminas dietéticas no influían, porque ambos grupos mejoraron del mismo modo, con descensos significativos de la cefalea, lo que reforzó la necesidad de estudios doble ciegos. Aunque probablemente existan pacientes sensibles a sustancias como tiramina y feniletilamina, es difícil demostrar respondedores adecuados en situaciones controladas. Lai et al. realizaron evaluaciones clínicas y EEG a 38 pacientes con migraña provocada por la dieta [47]. Tras 1 día control, los pacientes se sometieron a provocaciones con una combinación de vino tinto, chocolate y queso cheddar fuerte: 16 desarrollaron cefalea, 4 con escotomas. Se pusieron de manifiesto anomalías en el EEG, pero, por lo general, no diferenciaban entre los que respondían con cefalea y los que no respondían. Todos los pacientes con cefalea mostraron el fenómeno de arrastre ante la estimulación luminosa en el EEG, mientras que este aparecía solo en el 64% de los no respondedores ($p < 0,01$); la relevancia de este hallazgo es incierta.

Los nitritos añadidos a carnes como colorantes se han visto implicados en la cefalea por perritos calientes o carne curada. Hay altas concentraciones de nitritos en perritos calientes, beicon, jamón, pescado ahumado y algunos quesos importados; es frecuente encontrar concentraciones muy superiores a las 200 ppm recomendadas por la FDA. La cefalea suele comenzar de minutos a horas después de la ingesta, es bitemporal o bifrontal, y pulsátil el 50% de las veces [48]. Su mecanismo es incierto.

Los pacientes con migraña identifican habitualmente el alcohol como desencadenante: la cefalea aparece por lo general 30-45 min después del consumo, período similar al momento de la vasodilatación cutánea. El alcohol apenas tiene efectos sobre el flujo sanguíneo cerebral; por tanto, la vasodilatación intracerebral no es el mecanismo de la cefalea por alcohol. Es posible que esté implicado el descenso del recambio encefálico de serotonina secundario a concentraciones altas de alcohol, teniendo en cuenta la hipótesis del metabolismo de la serotonina en la migraña [6,40]. El vino tinto se ha visto implicado con más frecuencia que otros tipos de alcohol. Littlewood et al. reunieron a 19 migrañosos que pensaban que el vino tinto, y no otros tipos de alcohol, les provocaba cefalea [49]. Consumieron vino tinto frío y vodka con un contenido similar de alcohol de forma enmascarada, y se comparó la incidencia de cefaleas. El contenido en tiramina del vino era 2 mg/l y la cantidad ingerida, menos de 1 mg. El vino produjo significativamente más cefaleas que el vodka. Los autores concluyeron que alcohol y la tiramina no eran los responsables de las cefaleas migrañosas, sino otros ingredientes, como los flavonoides fenólicos presentes en mayores cantidades en el vino tinto que el blanco.

El «síndrome de restaurante chino» provocado por glutamato monosódico (GMS) consiste en cefalea, rigidez facial, sensación de calor entre los hombros y también mareo, náuseas y retortijones [40,50]. Cerca del 30% de las personas que consumen comida china tienen síntomas, que se inician por lo

general 20 min después de la ingesta. Los umbrales oscilan entre 1,5 y 12 g, habitualmente por debajo de 3 g, la cantidad presente en una ración de sopa wantán. Se presupone que los síntomas son secundarios a efectos neuroexcitadores del sistema nervioso central (SNC).

Desde su introducción en 1981, el endulzante artificial aspartamo ha motivado numerosas descripciones de reacciones adversas. Un gran número de ellas incluían cefaleas o tenían características neurológicas o conductuales [51]. En 1987, un estudio cruzado con PAODCCP en 40 individuos que referían cefaleas provocadas por aspartamo no encontró diferencias en la provocación de cefaleas con el endulzante y placebo [52]. Un año más tarde, un estudio de 13 semanas encontró resultados diferentes [53]. Comenzaron el estudio 25 personas, pero solo 11 completaron el protocolo de 4 semanas basales seguidas de períodos aleatorizados secuenciales de 4 semanas con aspartamo, 300 mg cuatro veces al día, o placebo, con períodos de descanso de 1 semana. Las cefaleas fueron el doble de frecuentes con aspartamo que con placebo o durante el período basal ($p < 0,02$). Las diferencias se debieron a un gran incremento de las cefaleas en 4 de las 11 personas. Irónicamente, se han descrito dos pacientes con cefalea desencadenada por el aspartamo incluido en sus medicamentos antimigraña [54]. Otro endulzante muy usado, la sacaralosa, también ha sido descrito como inductor de migrañas [55].

Mediadores y mecanismos inmunitarios en la migraña

Los estudios inmunológicos han sido por lo general infructuosos en la migraña. Medina y Diamond no describieron diferencias en la IgE total entre migrañosos y población normal [39]. Merrett et al. examinaron las concentraciones de IgE en 74 adultos con migraña dietética, 45 con migraña no dietética, 29 con cefalea en racimos y 60 controles [56]. No encontraron diferencias en la IgE específica y total entre los grupos excepto por una IgE total más alta en los pacientes con cefalea en racimos, que atribuyeron a un porcentaje mayor de fumadores. La IgE específica de queso, leche y chocolate no mostró diferencias entre migraña dietética y no dietética. Aunque la opinión de consenso es que la IgG específica carece de utilidad clínica en la evaluación de las reacciones de hipersensibilidad alimentaria inmediata, varios trabajos han valorado su relevancia en la migraña relacionada con alimentos [57]. Arroyave Hernández et al. compararon los resultados de ELISA de IgG específica de 108 alimentos en pacientes con migraña y un grupo control sin cefalea, y encontraron un mayor número de positivos en los migrañosos y que las dietas de eliminación basadas en los resultados de laboratorio mejoraban las migrañas [58]. Alpay et al. describieron en 2010 un estudio cruzado aleatorizado y doble ciego de provocaciones frente a dietas de eliminación individualizadas en 30 pacientes con migraña común basadas en los resultados de los análisis de IgG de 266 alimentos [59]. Mitchell et al. obtuvieron la IgG por ELISA correspondiente a 113 alimentos en 167

migrañosos con intolerancia alimentaria y pautaron una dieta de eliminación a la mitad según los resultados del ELISA, y la otra mitad siguió una dieta simulada [60]. En la semana 4 del estudio de 12 semanas, las cefaleas se redujeron en el grupo con auténtica eliminación, pero la discapacidad y el impacto sobre la vida cotidiana no fueron diferentes entre los grupos.

Pradalier et al. describieron en 20 pacientes consecutivos con migraña común (11 con migraña alimentaria y 9 sin ella) biopsias de la parte media del duodeno, en cuya lámina propia examinaron los plasmocitos con IgE, IgG, IgA o IgM [61]. No se encontraron diferencias entre los dos grupos respecto a la imagen histológica, plasmocitos totales ni subgrupos. Ratner et al. han relacionado la migraña dietética con déficit de lactasa y presentaron datos de IgM elevada en 11 de esos pacientes con migraña [62]. Martelletti et al., utilizando un análisis de unión a C1q, mostraron un aumento de los inmunocomplejos circulantes en 21 pacientes con migraña alimentaria (29 frente al 10% en el grupo control) [63]. También pusieron de manifiesto que los linfocitos T activados aumentaban 4 h después de la provocación, seguido de un descenso a las 72 h [64].

Tres estudios han examinado la liberación de mediadores en la migraña dietética. En el estudio de Mansfield sobre migraña en adultos, tres pacientes fueron sometidos a provocaciones repetidas con determinación de la histamina plasmática [29]. La cefalea solo se desencadenaba con la provocación activa y se asociaba con aumentos de la concentración de histamina coincidiendo o precediendo al inicio de la cefalea. La provocación con placebo en dos individuos no indujo cambios en la histamina o estos fueron minúsculos. Steinberg et al. describieron un caso de migraña provocada por ternera en una mujer joven [65]. Se observó un incremento del triple en la histamina y el aumento de un metabolito de PGF2α coincidiendo con el inicio de la cefalea. Se puso de manifiesto un aumento del flujo sanguíneo intracerebral mediante tomografía computarizada Xenon y ecografía Doppler. La prueba intraepidérmica y la RAST de ternera resultaron negativas.

Olson et al. comunicaron las concentraciones seriadas de histamina y prostaglandina D (PGD) durante PAODCCP en cinco pacientes con migraña alimentaria [66]. Las provocaciones con placebo no inducían cambios; con el ingrediente activo, los cinco presentaron una cantidad 3-38 veces mayor de histamina plasmática, así como un incremento de PGD_2 antes del inicio de los síntomas o coincidiendo con estos. De 4 a 6 h después de la ingesta se observó un segundo incremento de PGD_2 sin elevación concomitante de la histamina. Esta discordancia apunta al reclutamiento tardío de células inflamatorias distintas de los basófilos. Las pruebas cutáneas fueron todas negativas en este grupo.

Resumen

Existen múltiples datos clínicos a favor de que la migraña dietética es una

entidad auténtica, con mecanismos farmacológicos e inmunitarios implicados en subgrupos (tabla 42.2). Estas no son condiciones mutuamente excluyentes. Aún no se ha dilucidado la fisiopatología precisa, aunque sí se ha demostrado la liberación de mediadores de hipersensibilidad inmediata. Los resultados variables de las pruebas cutáneas inmediatas indican que, aunque algunas reacciones podrían estar mediadas por IgE, muchas son probablemente seudoalérgicas o anafilactoides. Es incierto por qué la liberación de mediadores causa migraña en personas susceptibles y no manifestaciones alérgicas más clásicas.

Tabla 42.2

Compuestos implicados en la migraña dietética.

Acción presuntamente farmacológica
Tiramina
Feniletilamina
Flavonoides fenólicos
Etanol
Nitritos
Cafeína
Glutamato monosódico
Aspartamo
Sacaralosa
Acción inmunitaria o incierta
Proteínas alimentarias

No se ha determinado la frecuencia exacta de migraña dietética. Los estudios apuntan a que el 15% podría tener desencadenantes reproducibles en situaciones controladas, pero el doble de esa cifra se beneficiaría de restricción dietética. Aunque la mayoría de los pacientes con cefaleas creen que hay relación entre ingesta de alimentos y dolor de cabeza, en menos de la mitad de los casos sus médicos se ocupan de esta relación y una cifra aún menor modifica sus dietas [67]. Esos pacientes deberían ser evaluados mediante una anamnesis y exploración física adecuada y la exclusión de trastornos imitadores de migrañas. Una vez establecido que se trata de migrañas auténticas y alcanzado el control farmacológico, es razonable abordar posibles desencadenantes dietéticos. No están indicadas las restricciones dietéticas globales. Aunque la anamnesis pueda identificar varios desencadenantes, algunos pacientes con cefaleas reproducibles en

PAODCCP no fueron capaces de discriminar los productos causantes en una dieta normal.

Las pruebas cutáneas con alimentos presentarán falsos positivos y falsos negativos, y no es posible basarse en ellas exclusivamente; el análisis de IgE por RAST apenas añade utilidad y la función de la IgG específica de alimentos aún tiene que demarcarse mejor. Esto nos deja los diarios de alimentos y las dietas de eliminación. En pacientes con migrañas infrecuentes puede ser útil un diario con los alimentos ingeridos en las 48 h anteriores a un episodio. Una dieta con eliminación de trigo, maíz, leche y huevo tal vez sea de ayuda durante un período de 2-4 semanas. Los pacientes que se beneficien deberían reintroducir los alimentos de uno en uno y durante 3 días consecutivos. Los alimentos que no provoquen síntomas deben ser devueltos libremente a la dieta. Los alimentos sospechosos tendrían que ser eliminados y sometidos a nuevas provocaciones. En pacientes con múltiples positivos sospechosos, resulta prudente realizar provocaciones enmascaradas para eliminar la expectativa o ansiedad como factores de confusión con el fin de evitar restricciones innecesarias de la dieta. Es obligatorio consultar a un nutricionista en pacientes con múltiples desencadenantes documentados.

Epilepsia

La epilepsia se comparó clásicamente con los síndromes episódicos similares de anafilaxia y trastornos atópicos. Schwartz, en su monumental estudio epidemiológico sobre asma y atopia en 4.256 participantes y familiares de Dinamarca, también recogió datos sobre migraña y epilepsia [68]. Encontró muy pocos casos de epilepsia en los familiares, y ningún indicio de correlaciones genéticas entre epilepsia y trastornos atópicos. Sin embargo, varios trabajos han relacionado la alergia alimentaria con la epilepsia. En 1927, Ward y Patterson realizaron pruebas cutáneas de alimentos a 1.000 epilépticos y 100 controles, y encontraron que el 37-67% de los pacientes reaccionaban, mientras que solo lo hacía el 8% de los controles [69].

En 1951, Dees y Lowenbach describieron 37 niños con epilepsia sometidos a un tratamiento antialérgico, medidas de evitación ambiental y dietas de eliminación, así como tratamiento antiepiléptico [70]. De estos, 22 cumplían criterios de «epilepsia alérgica»: antecedentes personales y familiares de alergia, eosinofilia en sangre, pruebas cutáneas positivas y ausencia de enfermedad orgánica en el SNC. El resto tenía una posible enfermedad alérgica, pero no cumplía todos los criterios; la mitad presentaba eosinofilia. Las pruebas cutáneas con alimentos fueron positivas en 20 del grupo «alérgico» y 13 del «no alérgico». El hallazgo predominante en el EEG era disritmia occipital (el 73% en ambos grupos), ritmo que los autores reseñaron que estaba presente en algunos niños alérgicos sin trastorno epiléptico patente. Del grupo alérgico, 13 fueron tratados con inmunoterapia del alérgeno además de las manipulaciones dietéticas y médicas. Se controlaron las convulsiones en 18 de 22 niños alérgicos y 6 de los 15 «no alérgicos»: fue posible suspender el tratamiento antiepiléptico en 13 del primer grupo y 1 del segundo. Los autores plantearon que la epilepsia podría tener una base alérgica y, por tanto, sería posible controlarla con el tratamiento antialérgico oportuno. No aportaron ninguna indicación sobre el número de niños epilépticos evaluados para llegar al grupo del estudio, de modo que resulta difícil valorar esta observación con la perspectiva adecuada.

Egger et al., en su evaluación de los factores alimentarios en la migraña, presentaron varios pacientes que tenían epilepsia o problemas de conducta que parecían responder a la dieta oligoantígena [27]. Posteriormente investigaron a niños con epilepsia de difícil control, con o sin migraña asociada [71]. Ninguno de los 18 que solo tenían epilepsia mejoró con la dieta oligoantígena, mientras que 40 de los 45 con epilepsia y migraña refirieron mejoras de uno o más síntomas. En seguimiento de 7 meses a 3 años, 25 pacientes alcanzaron el control total de su epilepsia. Con la reintroducción de los alimentos responsables, 32 pacientes presentaron crisis. En provocaciones doble ciegas de 16 niños, 7 reaccionaron al alimento sospechoso únicamente, ninguno al placebo solo, y 1 a ambos. Pelliccia et al. han descrito un total de cuatro casos de intolerancia a la leche de vaca cuya epilepsia parcial

idiopática mejoró, clínicamente y en el EEG, con dietas libres de este alimento, y recidiv####oacute; al reintroducirlo [72,73].

Existe una variante de epilepsia refleja en la que el alimento ingerido no es el desencadenante de las crisis, sino el propio acto de comer. Esta entidad se denomina «epilepsia por comer» y, aunque bastante excepcional, parece ser más frecuente en familias de Sri Lanka y el subcontinente indio [74-76]. El tipo de crisis suele ser parcial compleja, no se produce en todas las comidas y habitualmente tiene lugar en casa. Muchos episodios están ligados a la ingesta de arroz, pero, como este alimento es básico en la dieta, probablemente no sea realmente específico [74]. Se ha propuesto que la estimulación de las áreas encefálicas que reciben aferencias sensitivas durante la ingesta podría reducir el umbral epiléptico [77]. Una descripción de dos pacientes localizó el foco epiléptico en las regiones suprasilviana y temporolímbica, respectivamente [78].

Manipulación dietética en la epilepsia

Se observó que muchos pacientes epilépticos dejaban de presentar crisis durante el ayuno y el beneficio se mantenía tras volver a una dieta normal. Se propuso que este efecto era secundario a la cetonemia, y se planteó una dieta «cetógena», rica en grasas y pobre en hidratos de carbono, como tratamiento. La dieta era rígida, poco sabrosa y difícil de seguir; precisaba una supervisión nutricional estricta [79,80]. Parecía ser útil, especialmente en niños pequeños cuyas crisis no respondían a fármacos antiepilépticos. Kinsman et al. mostraron beneficios de la dieta en 58 niños epilépticos que requerían múltiples medicamentos [80]. El control de las crisis mejoró en el 67%, con reducción de la medicación en el 64%, mayor nivel de alerta en el 36% y mejora del comportamiento en el 23%. El 75% de estos pacientes que mejoraron fueron capaces de mantener la dieta al menos 18 meses. Se encontró que una dieta a base de triglicéridos de cadena intermedia era más cetógena que la dieta clásica a base de grasas, y a los niños les gustaba más; Sills et al. comunicaron el éxito de ese tipo de dieta en 50 niños epilépticos [79]: ocho lograron un control completo de las crisis, cuatro sin medicación, en cuatro se redujeron las crisis un 90%, y en 10, un 50-90%. Una administración extra de los triglicéridos de cadena intermedia al acostarse era útil para controlar las crisis nocturnas. La dieta parece funcionar en distintos síndromes epilépticos, y la respuesta no puede predecirse por la edad, síndrome ni etiología [81]. Posiblemente sea eficaz simplificar la dieta y hacerla más sabrosa, así como el uso de la dieta Atkins [82,83]. La introducción gradual de la dieta parece ser mejor tolerada y efectiva [84]. Los mecanismos siguen sin estar claros. Las posibilidades son alteraciones en el equilibrio acidobásico, distribución de agua y electrólitos, o concentraciones de lípidos, y acción directa de los cuerpos cetónicos [85,86]. El aumento de flujo a través del cortocircuito del neurotransmisor inhibidor ácido γ-aminobutírico (GABA) inducido por la dieta podría tener un efecto protector

[86]. Los modelos experimentales han mostrado que un incremento de las concentraciones plasmáticas de linoleato y α-linoleato reduce la susceptibilidad a las crisis epilépticas de forma directa o bien mediante la promoción de cetosis [87].

Epilepsia y migraña

La relación entre migraña y epilepsia es patente, pero no queda clara la naturaleza de esta relación. Wilson se ocupó de varios aspectos superpuestos [88]. Si los ataques y las auras son breves, especialmente si los ataques son estereotipados, se prefiere el diagnóstico de epilepsia; si los ataques con pródromos son más prolongados y el impacto sobre el nivel de conciencia es principalmente confusión, la migraña podría ser más probable. Los intentos terapéuticos de profilaxis de migrañas y fármacos antiepilépticos podrían ayudar a aclarar el diagnóstico. Se han identificado varios síndromes de migraña-epilepsia: crisis epilépticas con pródromos de migraña típica; migraña con desarrollo posterior de epilepsia, y migraña hemipléjica alternante. En el primer caso, la alteración del flujo sanguíneo cerebral asociado a la migraña podría precipitar la crisis epiléptica. En el siguiente, la lesión isquémica repetida tal vez dé lugar a un foco epileptógeno. A pesar de esos casos, la relación entre epilepsia y migraña sigue siendo críptica. ¿Es posible que un trastorno desencadene el otro, en una persona susceptible a ambos, o es la epilepsia un epifenómeno en una enfermedad vascular?

Resumen

Aunque los alimentos son importantes en la provocación de ataques de migraña, los factores dietéticos en la epilepsia son menos conocidos. La eficacia de las dietas cetógenas está bien establecida, pero sigue sin dilucidarse de qué forma operan. Es probable que ciertas reacciones realmente anafilactoides puedan desencadenar convulsiones en pacientes susceptibles, pero no contamos con estudios de PAODCCP, que serían útiles para validar las observaciones clínicas realizadas hasta la fecha. Y, sin duda, son necesarios estudios sobre liberación de mediadores.

Vértigo

En 1976, Dunn y Snyder describieron 33 casos pediátricos de vértigo paroxístico benigno, un síndrome con episodios breves esporádicos de desequilibrio, nistagmo y/o vómitos [89]. En la etapa de lactante, suele manifestarse por tortícolis paroxística. Aunque la alergia alimentaria se planteó en todos ellos, solo era probable en cuatro casos. Tres niños tenían anamnesis indicativas de alergia a la leche: los ataques se eliminaron retirando la leche de la dieta y el vértigo reapareció en las provocaciones con este alimento. En otro se sospechó el chocolate, pero no pudo confirmarse en la provocación. No reseñaron si las provocaciones eran abiertas o enmascaradas. Como mucho, la décima parte de los casos tenían indicios de etiología alimentaria.

En 1923, Duke postuló una causa alimentaria en el vértigo de adultos o síndrome de Ménière [90]. Las dietas de eliminación mejoraron cinco casos de Ménière. No hay estudios doble ciegos bien realizados. Las primeras descripciones se limitan a la técnica no reproducible de provocación-neutralización del alimento sospechoso. En 2000, Derebery encuestó a 137 pacientes con síndrome de Ménière: 113 revelaron que se sometieron a inmunoterapia con alérgenos y/o dieta de eliminación [91]. Un análisis de los síntomas pre- y postratamiento mostró mejoras en la frecuencia y gravedad del vértigo, acúfenos e inestabilidad ($p < 0{,}005$-$0{,}001$). Desafortunadamente, el diagnóstico de alergia alimentaria se realizó mediante pruebas cutáneas y provocación-neutralización, y no se separó los que siguieron manipulaciones dietéticas de aquellos que recibieron inmunoterapia. Además, una cuarta parte de los pacientes reconocían no seguir la dieta, el 30% lo hacían «a veces» y cerca del 45% cumplían la dieta «casi siempre». Así pues, esta evaluación, como mucho, indica que podría haber una asociación entre dieta y vértigo. Para sustanciar la implicación de los alimentos en esta área serán necesarios estudios bien controlados.

Hemiplejía

Existen varias descripciones de casos de déficits neurológicos transitorios tras presuntas reacciones alérgicas alimentarias. Cooke comunicó una parálisis transitoria del III par craneal asociada con hemiparesia, seguida de un episodio de ceguera y parestesias contralaterales en un paciente con alergias alimentarias [92]. Los síntomas se resolvieron con la evitación de ternera y cerdo, y no se realizaron provocaciones. En 1951, Staffieri et al. publicaron un caso de hemiplejía derecha inmediatamente después de una comida, asociado con angioedema, urticaria, púrpura y eosinofilia periférica del 34-40% [93]. Se instauró una dieta de eliminación de trigo con resolución de los síntomas en unos días. Para descartar que se tratara de una coincidencia, realizaron un total de cuatro provocaciones con trigo (presuntamente simple ciegas) a lo largo de 4 meses, que provocaron inicialmente cefalea con púrpura y angioedema, y al final solo las manifestaciones cutáneas. La transferencia pasiva de anticuerpos sensibilizadores de la piel no fue eficaz. Esas descripciones son muy interesantes y presumiblemente reflejan que las reacciones anafilácticas pueden acompañarse de edema en cualquier lugar, hasta afectar al sistema nervioso central y periférico. La descripción de Dibs y Baker de 55 casos de anafilaxia en 50 niños, con síntomas neurológicos patentes en el 26%, refuerza esta idea [94]. Los síntomas incluían aura, irritabilidad, letargo, desorientación, mareo, temblor, síncope y crisis epilépticas.

Sensibilidad al gluten y anomalías neurológicas

Tal y como revisaron Wills y Unsworth, varias descripciones de casos han relatado complicaciones neurológicas con la sensibilidad al gluten: ataxia cerebelosa, mioclonías, epilepsia, neuropatía y demencia [95]. Curiosamente, existe una dicotomía entre pacientes con celiaquía y aquellos con dermatitis herpetiforme: dos series no han logrado encontrar ningún problema neurológico más frecuente en el último grupo [96,97]. Aunque las publicaciones previas no habían demostrado beneficios de la eliminación dietética del gluten en los síntomas neurológicos, Cicarelli et al. sí lo hicieron en una serie de 176 pacientes sensibles al gluten y 52 controles de edad equiparable [98]. La mayor frecuencia de cefalea, distimia, calambres y debilidad en los pacientes, comparados con los controles, se redujo en aquellos que siguieron una dieta sin gluten estricta, sin afectar a la frecuencia de parestesias o hiporreflexia. En pacientes italianos se ha descrito una constelación de celiaquía, epilepsia y calcificaciones en el lóbulo occipital [99]. Hay una descripción de otros tres pacientes australianos sin origen mediterráneo con celiaquía constatada por biopsia, calcificaciones corticales occipitoparietales bilaterales, epilepsia y alteraciones visuales [100]. La epilepsia del lóbulo occipital era parcial simple, parcial compleja y secundariamente generalizada; las alteraciones visuales consistían en visión borrosa, puntos de color y alucinaciones visuales. Jacob et al. publicaron dos casos de neuritis óptica con mielitis transversa aguda junto con celiaquía documentada por biopsia y serología [101]. Las complicaciones neurológicas asociadas a la sensibilidad al gluten siguen teniendo una etiología incierta, y los posibles mecanismos serían efectos neurotóxicos directos, lesión autoinmunitaria o carencia metabólica resultante de la malabsorción.

Bibliografía

1. Ad Hoc Committee on the Classification of Headache Classification of headache. *Arch Neurol*. 1962;6:173–176.
2. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States: relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *J Am Med Assoc*. 1992;267:64–69.
3. Stang PE, Yanagihar PA, Swanson JW, et al. Incidence of migraine headache: a population-based study in Olmstead County. *Minnesota. Neurology*. 1992;42:1657–1662.
4. Millichap JG. Recurrent headaches in 100 children. Electroencephalographic abnormalities and response to phenytoin (Dilantin). *Childs Brain*. 1978;4:95–105.
5. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med*. 1994;331:1689–1692.
6. Zeigler DK, Murrow RW, Headache. p. revised edition. Joynt RJ, ed. *Clinical Neurology*, vol. 2. Philadelphia, PA: JB Lippincott Co; 1988:1–49.
7. Moskowitz MA, Macfarlane R. Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1993;5:159–177.
8. Fukui PT, Goncalves TR, Strabelli CG, et al. Trigger factors in migraine patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66:494–499.
9. Hasselmark L, Malmgren R, Hannerz J. Effect of a carbohydrate-rich diet, low in protein-tryptophan, in classic and common migraine. *Cephalalgia*. 1987;7:87–92.
10. Drummond PD. Effect of tryptophan depletion on symptoms of motion sickness in migraineurs. *Neurology*. 2005;65:620–622.
11. Harel Z, Gascon G, Riggs S, Vaz R, Brown W, Exil G. Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of recurrent migraines in adolescents. *J Adolesc Health*. 2002;31:154–161.
12. Schéle R, Ahlborg B, Ekbom K. Physical characteristics and allergic history in young men with migraine and other headaches. *Headache*. 1978;18:80–86.
13. Pinnas JL, Vanselow NA. Relationship of allergy to headache. *Res Clin Stud Headache*. 1976;4:85–95.
14. Brown TR. Role of diet in etiology and treatment of migraine and other types of headache. *J Am Med Assoc*. 1921;77:1396–1400.
15. Vaughan WT. Allergic migraine. *J Am Med Assoc*. 1927;88:1383–1386.
16. Eyermann CH. Allergic headache. *J Allergy*. 1930;2:106–112.
17. Balyeat RM, Rinkel HJ. Further studies in allergic migraine: based on a series of two hundred and two consecutive cases. *Ann Intern Med*. 1931;5:713–728.

18. DeGowin EL. Allergic migraine: a review of sixty cases. *J Allergy*. 1932;3:557–566.
19. Unger AH, Unger L. Migraine is an allergic disease. *J Allergy*. 1952;23:429–440.
20. Schwartz M. Is migraine an allergic disease? *J Allergy*. 1952;23:426–428.
21. Grant EC. Food allergies and migraine. *Lancet*. 1979;1:966–969.
22. Monro J, Carini C, Brostoff J, et al. Food allergy in migraine: study of dietary exclusion and RAST. *Lancet*. 1980;2:1–4.
23. Monro J, Carini C, Brostoff J. Migraine is a food-allergic disease. *Lancet*. 1984;2:719–721.
24. Ratner D, Shoshani E, Dubnov B. Milk protein-free diet for nonseasonal asthma and migraine in lactase-deficient patients. *Isr J Med Sci*. 1983;19:806–809.
25. Hughes EC, Gott PS, Weinstein RC, et al. Migraine: a diagnostic test for etiology of food sensitivity by a nutritionally supported fast and confirmed by long term report. *Ann Allergy*. 1985;55:28–32.
26. Vaughan TR, Mansfield LE, Haverly RW, Chamberlin WM, Waller SF. The value of cutaneous testing for food allergy in the diagnostic evaluation of migraine headache [Abstract]. *Ann Allergy*. 1983;50:362.
27. Egger J, Wilson J, Carter CM, Turner MW. Is migraine food allergy? A double-blind controlled trial of oligoantigenic diet treatment. *Lancet*. 1983;2:865–868.
28. Atkins FM, Ball BD, Bock A. The relationship between the ingestion of specific foods and the development of migraine headaches in children [Abstract]. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;81:185.
29. Mansfield LE, Vaughan TR, Waller SF, Haverly RW, Ting S. Food allergy and adult migraine: double blind and mediator confirmation of an allergic etiology. *Ann Allergy*. 1985;55:126–129.
30. Vaughan TR, Stafford WW, Miller BT, Weber RW, Tipton WR, Nelson HS. Food and migraine headache (MIG): a controlled study [Abstract]. *Ann Allergy*. 1986;56:522.
31. Weber RW, Vaughan TR. Food and migraine headache. *Immunol Allergy Clin N Am*. 1991;11:831–841.
32. Vaughan TR. The role of food in the pathogenesis of migraine headache. *Clin Rev Allergy*. 1994;12:167–180.
33. Curtis-Brown R. A protein poison theory: its application to the treatment of headache and especially migraine. *Br Med J*. 1925;1:155–157.
34. Hanington E. Preliminary report on tyramine headache. *Br Med J*. 1967;2:550–551.
35. Smith I, Kellow AH, Hanington E. A clinical and biochemical correlation between tyramine and migraine headache. *Headache*. 1970;10:43–51.
36. Moffett A, Swash M, Scott DF. Effect of tyramine in migraine: a double-blind study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1972;35:496–499.

37. Forsythe WI, Redmond A. Two controlled trials of tyramine in children with migraine. *Dev Med Child Neurol*. 1974;16:794–799.
38. Zeigler DK, Stewart R. Failure of tyramine to induce migraine. *Neurol*. 1977;27:725–726.
39. Medina JL, Diamond S. The role of diet in migraine. *Headache*. 1978;18:31–34.
40. Raskin NH. Chemical headaches. *Ann Rev Med*. 1981;32:63–71.
41. Peatfield RC, Hampton KK, Grant PJ. Plasma vasopressin levels in induced migraine attacks. *Cephalalgia*. 1988;8:55–57.
42. Sandler M, Youdim MBH, Hanington E. A phenylethylamine oxidising defect in migraine. *Nature*. 1974;250:335–337.
43. Schweitzer JW, Friedhoff AJ, Schwartz R. Letter: Chocolate, beta-phenylethylamine and migraine re-examined. *Nature*. 1975;257:256.
44. Moffett AM, Swash M, Scott DF. Effect of chocolate in migraine: a double-blind study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974;37:445–448.
45. Wantke F, ouml G, tz M, Jarisch R. Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches. *Clin Exp Allergy*. 1993;23:982–985.
46. Salfield SA, Wardley BL, Houlsby WT, et al. Controlled study of exclusion of dietary vasoactive amines in migraine. *Arch Dis Child*. 1987;62:458–460.
47. Lai C-W, Dean P, Ziegler DK, Hassanein RS. Clinical and electrophysiological responses to dietary challenge in migraineurs. *Headache*. 1989;29:180–186.
48. Henderson WR, Raskin NH. "Hot-dog" headache: individual susceptibility to nitrite. *Lancet*. 1972;2:1162–1163.
49. Littlewood JT, Glover V, Davies PTG, Gibb C, Sandler M, Rose FC. Red wine as a cause of migraine. *Lancet*. 1988;1:558–559.
50. Yang WH, Drouin MA, Herbert M, Mao Y, Karsh J. The monosodium glutamate symptom complex: assessment in a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:757–762.
51. Centers for Disease Control Evaluation of consumer complaints related to aspartame use. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1984;33:605–607.
52. Schiffman SS, Buckley III CE, Sampson HA, et al. Aspartame and susceptibility to headache. *N Engl J Med*. 1987;317:1181–1185.
53. Koehler SM, Glaros A. The effect of aspartame on migraine headache. *Headache*. 1988;28:10–14.
54. Newman LC, Lipton RB. Migraine MLT-down: an unusual presentation of migraine in patients with aspartame-triggered headaches. *Headache*. 2001;41:899–901.
55. Bigal ME, Krycmchantowski AV. Migraine triggered by sucralose—a case report. *Headache*. 2006;46:515–517.
56. Merrett J, Peatfield RC, Rose FC, Merrett TG. Food related antibodies in headache patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983;46:738–742.

57. Teuber SS, Porch-Curren C. Unproven diagnostic and therapeutic approaches to food allergy and intolerance. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3:217–221.
58. Arroyave Hernández CM, Echavarría Pinto M, Hernández Montiel HL. Food allergy mediated by IgG antibodies associated with migraine in adults. *Rev Alerg Mex*. 2007;54:162–168.
59. Alpay K, Ertas M, Orhan EK, Üstay DK, Lieners C, Baykan B. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: a double-blind, randomised cross-over trial. *Cephalalgia*. 2010;30:829–837.
60. Mitchell N, Hewitt C, Jayakody S, et al. Randomised controlled trial of food elimination diet based on IgG antibodies for the prevention of migraine like headaches. *Nutrition J*. 2011;10:85–93.
61. Pradalier A, De Saint Maur P, Lamy F, Launay JM. Immunocyte enumeration in duodenal biopsies of migraine without aura patients with or without food-induced migraine. *Cephalalgia*. 1994;14:365–367.
62. Ratner D, Eshel E, Shneyour A, Teitler A. Elevated IgM in dietary migraine with lactase deficiency. *Isr J Med Sci*. 1984;20:717–719.
63. Martelletti P, Sutherland J, Anastasi E, Di Mario U, Giacovazzo M. Evidence for an immune-mediated mechanism in food-induced migraine from a study on activated T-cells, IgG4 subclass, anti-IgG antibodies and circulating immune complexes. *Headache*. 1989;29:664–670.
64. Martelletti P. T cells expressing IL-2 receptor in migraine. *Acta Neurol*. 1991;13:448–456.
65. Steinberg M, Page R, Wolfson S, Friday G, Fireman P. Food induced late phase headache [Abstract]. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;81:185.
66. Olson GC, Vaughan TR, Ledoux RA, et al. Food induced migraine: search for immunologic mechanisms [Abstract]. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83:238.
67. Guarnieri P, Radnitz C, Blanchard EB. Assessment of dietary risk factors in chronic headache. *Biofeedback Self Regul*. 1990;15:15–25.
68. Schwartz M. Heredity in bronchial asthma: a clinical and genetic study of 191 asthma probands and 50 probands with baker's asthma. *Acta Allergol Suppl*. 1952;2:1–288.
69. Ward RF, Patterson HA. Protein sensitization in epilepsy: a study of one thousand cases and one hundred normal controls. *Arch Neurol Psych*. 1927;17:427–443.
70. Dees SC, Lowenbach H. Allergic epilepsy. *Ann Allergy*. 1951;9:446–458.
71. Egger J, Cater CM, Soothill JF, Wilson J. Oligoantigenic diet treatment of children with epilepsy and migraine. *J Pediatr*. 1989;114:51–58.
72. Pelliccia A, Lucarelli S, Frediani T, et al. Partial cryptogenic epilepsy and food allergy/intolerance. A causal or a chance relationship? Reflections on three clinical cases. *Minerva Pediatr*. 1999;51:153–157.
73. Frediani T, Pelliccia A, Aprile A, Ferri E, Lucarelli S. Partial idiopathic epilepsy: recovery after allergen-free diet. *Pediatr Med Chir*.

2004;26:196–197.
74. Ahuja GK, Pauranik A, Behari M, Prasad K. Eating epilepsy. *J Neurol*. 1988;235:444–447.
75. Senanayake N. Familial eating epilepsy. *J Neurol*. 1990;237:388–391.
76. Senanayake N. 'Eating epilepsy'—a reappraisal. *Epilepsy Res*. 1990;5:74–79.
77. Fiol ME, Leppik IE, Pretzel K. Eating epilepsy: EEG and clinical study. *Epilepsia*. 1986;27:441–446.
78. Labate A, Colosimo E, Gambardella A, et al. Reflex periodic spasms induced by eating. *Brain Dev*. 2006;28:170–174.
79. Sills MA, Forsythe WI, Haidukewych D, Macdonald A, Robinson M. The medium chain triglyceride diet and intractable epilepsy. *Arch Dis Child*. 1986;61:1168–1172.
80. Kinsman SL, Vining EPG, Quaskey SA, Mellits D, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorders: review of 58 cases. *Epilepsia*. 1992;33:1132–1136.
81. Mackay MT, Bicknell-Royle J, Nation J, Humphrey M, Harvey AS. The ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *J Paedietr Child Health*. 2005;41:353–357.
82. Kossoff EH, Krauss GL, McGrogan JR, Freeman JM. Efficacy of the Atkins diet as therapy for intractable epilepsy. *Neurology*. 2003;61:1789–1791.
83. Pfieffer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology*. 2005;65:1810–1812.
84. Bergqvist AV, Schall JI, Gallagher PR, Cnaan A, Stallings VA. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia*. 2005;46:1810–1819.
85. Papandreou D, Pavlou E, Kalimeri E, Mavromichalis I. The ketogenic diet in children with epilepsy. *Br J Nutr*. 2006;95:5–13.
86. Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics*. 2007;119:535–543.
87. Cunnane SC, Musa K, Ryan MA, Whiting S, Fraser DD. Potential role of polyunsaturates in seizure protection achieved with the ketogenic diet. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002;67:131–135.
88. Wilson J, Migraine epilepsy. *Develop Med Child Neurol*. 1992;34:645–647.
89. Dunn DW, Snyder CH. Benign paroxysmal vertigo of childhood. *Am J Dis Child*. 1976;130:1099–1100.
90. Duke WW. Meniere's syndrome caused by allergy. *J Am Med Assoc*. 1923;81:2179–2181.
91. Derebery MJ. Allergic management of Meniere's disease: an outcome study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122:174–182.
92. Cooke RA. Allergic neuropathies. In: Cooke RA, ed. *Allergy in Theory and Practice*. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 1947:325–336.

93. Staffieri D, Bentolila L, Levit L. Hemiplegia and allergic symptoms following ingestion of certain foods. *Ann Allergy*. 1952;10:38–39.
94. Dibs SD, Baker MD. Anaphylaxis in children: a 5-year experience. *Pediatrics*. 1997;99(1):E7.
95. Wills AJ, Unsworth DJ. The neurology of gluten sensitivity: separating the wheat from the chaff. *Curr Opin Neurol*. 2002;15:519–523.
96. Reunala T, Collin P. Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol*. 1997;136:315–318.
97. Wills AJ, Turner B, Lock RJ, et al. Dermatitis herpetiformis and neurological dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:259–261.
98. Cicarelli G, Della Rocca G, Amboni M, et al. Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. *Neurol Sci*. 2003;24:311–317.
99. Gobbi G, Bouquet F, Greco L, et al. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcification. *Lancet*. 1992;340:439–443.
100. Pfaender M, D'Souza WJ, Trost N, Litewka L, Paine M, Cook M. Visual disturbances representing occipital lobe epilepsy in patients with cerebral calcifications and coeliac disease: a case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1623–1625.
101. Jacob S, Zarei M, Kenton A, Allrogen H. Gluten sensitivity and neuromyelitis optica: two case reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1028–1030.

43

Estrategias experimentales en el estudio de la alergia alimentaria

M. Cecilia Berin

Madhan Masilamani *Pediatric Allergy and Immunology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA*

Conceptos clave

- Se han desarrollado modelos animales de anafilaxia mediada por IgE en respuesta a provocaciones alimentarias orales con alérgenos alimentarios frecuentes en roedores, cerdos y perros.
- Están apareciendo modelos de sensibilización alérgica alimentaria sin complemento.
- Es posible usar sistemas reduccionistas para realizar estudios de mecanismos con células y tejidos humanos.

Modelos animales de alergia alimentaria mediada por IgE

El conocimiento de los mecanismos de sensibilización y tolerancia a los antígenos alimentarios se ve limitado por nuestra capacidad de poner a prueba con rigor la contribución de estos mecanismos en las personas. Con este fin, se necesitan modelos animales que imiten correctamente la respuesta humana a los alérgenos alimentarios. En esos modelos, la exposición de un animal susceptible al alérgeno alimentario en cuestión daría lugar a sensibilización, de modo que la exposición oral posterior a ese alérgeno provocaría la génesis de síntomas agudos que reflejen la respuesta humana a los alérgenos. Estos síntomas podrían afectar a la piel, vías respiratorias, tubo digestivo o bien provocar shock anafiláctico. Los factores que determinan la susceptibilidad del huésped a la sensibilización alérgica alimentaria en las personas no son bien conocidos. La función de los modelos animales es dilucidar las vías que tal vez contribuyan a la susceptibilidad en las personas. El abordaje óptimo consistiría en emplear conjuntamente modelos experimentales de animales y estudios traslacionales con muestras humanas para progresar en el conocimiento de los mecanismos de la enfermedad alérgica alimentaria y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. La tabla 43.1 presenta un resumen de los modelos de ratones de alergia alimentaria mediada por IgE.

Tabla 43.1

Modelos de ratones de alergia alimentaria mediada por IgE.

Vía de sensibilización	Complemento	Cepa	Antígenos	Vía de provocación	Resultado
Oral	Toxina del cólera	C3H	Cacahuete[a], β-lactoglobulina, α-lactoalbúmina, ovoalbúmina, ovomucoide	Oral	Shock anafiláctico
Oral	Toxina del cólera	C3H	Cacahuete, caseína, leche cocinada o alérgenos del huevo	i.p., i.v.	Shock anafiláctico
Oral	Toxina del cólera	C3H, Balb/c, C57BL/6	Cacahuete, ovoalbúmina	i.p.	Shock anafiláctico
Oral	SEB	C3H, Balb/c	Cacahuete, ovoalbúmina	Oral	Shock anafiláctico
Oral	Toxina del cólera	Balb/c	Cacahuete, ovoalbúmina	Oral	Local (liberación de MMCP-1, histamina fecal)
Cutánea	Ninguno	Balb/c	Avellana, anacardo, suero de leche, ovoalbúmina	Oral	Shock anafiláctico
Cutánea	Toxina del cólera	C3H/HeJ	α-lactoalbúmina, caseína	Oral (ALA), i.p. (caseína)	Shock anafiláctico
i.p.	Alumbre	Balb/c	Ovoalbúmina, cacahuete	Oral (repetida)	Diarrea, inflamación

i.p., intraperitoneal; i.v., intravenosa; SEB, enterotoxina estafilocócica B.

[a] Descripciones heterogéneas de la capacidad del cacahuete de provocar shock anafiláctico por vía oral.

Sensibilización oral a alérgenos alimentarios

En los ratones, al igual que en las personas, la respuesta normal a los antígenos administrados por vía oral es de tolerancia inmunitaria. En los ratones, esta es una respuesta inmunitaria activa mediada por linfocitos T reguladores [1]. Aunque se ha descrito que los ratones pueden desarrollar sensibilización alérgica al cacahuete con una sola exposición de dosis altas por vía gástrica [2], la mayoría de los modelos requieren el uso de un complemento experimental para anular la tolerancia oral. El complemento más usado en la sensibilización oral es la toxina del cólera; Snider et al. [3] fueron los primeros en describir que inducía IgE y estimulaba el shock anafiláctico. La administración gástrica junto con toxina del cólera se ha usado para sensibilizar ratones a cacahuetes, huevo, leche, soja, tropomiosina de gamba y otros alimentos o alérgenos alimentarios purificados [4-7]. Esto se asocia con el desarrollo de una respuesta de anticuerpos específicos de alérgeno de múltiples isotipos, IgE incluida. Aunque se han descrito diferencias entre cepas en la sensibilización oral con la toxina del cólera, la mayoría de las cepas de ratón habituales pueden ser sensibilizadas para generar una respuesta mediada por IgE específica de alérgeno. Donde las diferencias entre cepas son importantes es en la susceptibilidad al shock anafiláctico con provocaciones alimentarias orales. La anafilaxia con

provocaciones alimentarias orales solo se observa de forma constante en la cepa C3H de ratón. Los ratones C3H/HeJ portadores de una mutación en TLR4 y los ratones C3H/HeOuJ con TLR4 normal son susceptibles [8], lo que indica que TLR4 no es el factor primario de dicha susceptibilidad. Aunque los ratones Balb/c no muestran signos de shock anafiláctico en respuesta a la provocación alimentaria oral, ciertos mediadores, como la histamina liberada localmente (medida en extractos fecales) o la proteasa de mastocitos de la mucosa liberada a la circulación, indican que hay una respuesta de hipersensibilidad local a la provocación con el antígeno [9,10]. Si bien es cierto que las cepas de ratones habituales, Balb/c y C57BL/6 incluidos, son resistentes a los síntomas sistémicos de anafilaxia con provocaciones alimentarias orales, sufrirán anafilaxia si la provocación es sistémica por vía intraperitoneal o intravenosa [11,12].

Además de la dependencia de la cepa en la inducción de anafilaxia por vía oral, la naturaleza del alérgeno resulta crítica para determinar el resultado de la provocación. No todos los antígenos son capaces de provocar anafilaxia por vía oral, a pesar de su capacidad de sensibilizar y generar una respuesta de IgE. Esto ha sido demostrado para las proteínas de la leche. Las proteínas del suero de leche α-lactoalbúmina y β-lactoglobulina inducirán shock anafiláctico en ratones C3H/HeJ sensibilizados tras la provocación alimentaria oral, mientras que la caseína requiere una provocación sistémica para provocar anafilaxia [13]. Los tres alérgenos de la leche generan una fuerte respuesta de IgE específica de alérgeno, pero es el transporte de un antígeno a través del epitelio intestinal lo que determina su capacidad de desencadenar reacciones por vía oral. La caseína es captada por células M que revisten las placas de Peyer, pero no se absorbe fácilmente a través de los enterocitos de las vellosidades. El calentamiento de los antígenos, incluidos β-lactoglobulina, α-lactoalbúmina, ovoalbúmina y ovomucoide, hace que sean incapaces de inducir anafilaxia por vía oral. Su capacidad mantenida de desencadenar reacciones por vía sistémica indica que esta no se debe a la destrucción de los epítopos, sino que se demostró que la causa era la alteración de la captación en el epitelio intestinal [13,14].

Los síntomas provocados tras la provocación alimentaria oral o sistémica con el alérgeno en ratones sensibilizados por vía oral utilizando toxina del cólera como complemento afectan a la piel (edema alrededor de los ojos y el hocico), vías respiratorias (sibilancias, respiración dificultosa), tubo digestivo (diarrea en casos graves) y circulación sistémica (shock que se mide por el descenso de la temperatura corporal y aumento del hematócrito). Estos síntomas están mediados principalmente por IgE y mastocitos [11,15], aunque también se ha demostrado una pequeña participación de IgG y macrófagos en ratones con provocaciones sistémicas [9,15]. El factor activador de plaquetas y la histamina son los elementos principales que provocan anafilaxia en ratones [16].

Un segundo complemento usado para anular la tolerancia oral en ratones y dar lugar a sensibilización alérgica es la enterotoxina estafilocócica B (SEB),

una toxina derivada de *Staphylococcus aureus.* Al igual que sucede con la toxina del cólera, la administración gástrica repetida de SEB junto con ovoalbúmina o cacahuetes conduce a la producción de anticuerpos IgE específicos del alérgeno y anafilaxia que afecta a múltiples sistemas ante una nueva provocación alimentaria oral exclusivamente con el alérgeno [17].

El mecanismo por el cual la toxina del cólera o la SEB anulan la tolerancia y promueven la sensibilización alérgica se centra en las células dendríticas (CD) digestivas. La toxina del cólera induce un cambio en el fenotipo de las CD $CD103^+$, normalmente inductoras de tolerancia, que migran al ganglio linfático mesentérico (GLM) y provocan una respuesta inmunitaria dominada por Th2 [18]. Esta inducción de respuestas de Th2 está mediada en parte por la regulación al alza de OX40L en las CD. Se ha demostrado que la SEB provoca la regulación al alza de TIM-4 en las CD, que también provoca una respuesta de citocinas de Th2 a partir de linfocitos T indiferenciados [19].

No están claros los factores que podrían inducir este proceso de sensibilización en la enfermedad humana. La toxina del cólera es una herramienta experimental útil para explorar vías inmunitarias capaces de culminar en sensibilización alérgica, pero es improbable que participe en la enfermedad alérgica humana. Es más probable que haya exposición a SEB en las personas, aunque no hay indicios de asociación entre exposición a SEB y desarrollo de alergia alimentaria. No obstante, es posible que existan factores microbianos o ambientales que conduzcan a esta vía de sensibilización y contribuyan al desarrollo de alergia alimentaria en la enfermedad humana. Un factor que se ha demostrado que está implicado en modelos murinos y personas es el tratamiento con antiácidos, que promueve el desarrollo de sensibilización alérgica a alérgenos alimentarios [20,21]. Se constató que el mecanismo de esta sensibilización incrementada era debido, en parte, a los ingredientes de aluminio de los antiácidos orales, capaces de aportar actividad como complementos [22].

Vías alternativas de sensibilización a alérgenos alimentarios

La respuesta por defecto del tubo digestivo a los antígenos es de tolerancia. La sensibilización alérgica podría ser el resultado de una alteración de esa tolerancia, o tal vez deberse a la exposición a alérgenos alimentarios a través de una vía que no es por sí misma generadora de tolerancia. Se estudió la influencia de la vía de exposición al alérgeno de la leche α-lactoalbúmina, y se encontró que la sensibilización alérgica que predisponía a la anafilaxia ante una provocación alimentaria oral podría inducirse mediante exposición por la piel, el aparato respiratorio y la vía sublingual [23]. Sin embargo, dependía de la presencia de un complemento, lo que indica que, al igual que la vía gástrica, ninguna de estas vías alternativas era sensibilizadora por sí misma. En contra de estos hallazgos, se ha descrito sensibilización sin complementos para proteínas de avellana, anacardo y suero de leche [24-26] utilizando la

exposición por la piel. Este modelo requiere una exposición prolongada de la piel al alérgeno mediante vendajes oclusivos. La sensibilización alérgica a través de la piel también ha sido descrita con una lesión cutánea banal (provocada al arrancar esparadrapo) que activa vías inmunitarias inductoras de una respuesta de linfocitos T polarizados hacia Th2 [27,28]. Se ha publicado que la tasa de uso de cremas con aceite de cacahuete era elevada en niños con alergia al cacahuete [29], lo que conduce a la hipótesis de que la exposición cutánea a alérgenos alimentarios podría ser clínicamente relevante. Las mutaciones en el gen de la filagrina, que codifica una proteína contribuyente a la función de barrera de la piel, se asocian con un riesgo elevado de alergia al cacahuete en personas [30], lo que respalda la idea de que la exposición a alimentos a través de la piel podría ser muy relevante en la enfermedad humana. Los ratones que carecen del gen de la filagrina son también más susceptibles que los controles a la sensibilización alérgica a través de la piel [31].

Modelos de las manifestaciones digestivas de alergia alimentaria

Además de los modelos de shock anafiláctico, se han desarrollado otros en ratones para estudiar las manifestaciones digestivas de la alergia alimentaria. La mayoría de los estudios con este enfoque han empleado ovoalbúmina como antígeno del modelo [32,33], pero también se ha utilizado el cacahuete para provocar síntomas digestivos [34]. Los ratones son estimulados por la inmunización sistémica con un antígeno más aluminio, seguida de provocaciones alimentarias orales repetidas con dosis altas de antígeno administradas cada 2-3 días. Tras un mínimo de tres provocaciones alimentarias orales, los ratones desarrollan una respuesta de diarrea grave aguda que está mediada por IgE y mastocitos, a través de la liberación de serotonina y factor activador de plaquetas [33]. Los síntomas se asocian con una inflamación polarizada hacia Th2 del intestino delgado, y las citocinas IL-4 e IL-13 producidas por linfocitos T y mastocitos son necesarias para la génesis de los síntomas, aunque no participan directamente en la respuesta de diarrea aguda al alérgeno [34,35]. Las células epiteliales intestinales regulan estas manifestaciones digestivas de alergia alimentaria a través de la liberación de quimiocinas y citocinas que orquestan la respuesta de linfocitos T a los alérgenos en el tubo digestivo [12,36].

Modelos de alergia alimentaria en animales grandes

Se han desarrollado modelos de alergia alimentaria en otros animales además de roedores que manifiestan síntomas quizás relacionados más estrechamente con las reacciones alérgicas alimentarias de las personas que los modelos de

roedores. Aunque no es probable que estos modelos de animales grandes se empleen de forma generalizada en estudios sobre mecanismos, ofrecen una oportunidad única de poner a prueba posibles tratamientos en un modelo no de roedores antes de los estudios humanos. Los perros, como las personas, desarrollan enfermedades alérgicas espontáneamente, dermatitis atópica con más frecuencia. Se descubrió que el 32,7% de los perros con enfermedad cutánea alérgica atendidos en una consulta de dermatología veterinaria tenían hipersensibilidad alimentaria, lo que indica una asociación entre dermatitis atópica e hipersensibilidad alimentaria en los perros similar a la descrita en los humanos [37]. Existe una colonia de perros con alergias alimentarias espontáneas (cruce de maltés/beagle) [38,39]. Estos perros tienen hipersensibilidad a la soja y el maíz, manifestada por enfermedad cutánea con prurito, otitis y colitis que se resuelven con una dieta restringida y recurren ante la provocación alimentaria.

También está descrita la alergia alimentaria experimental en perros. Se ha demostrado que los perros de una colonia atópica de spaniel/basenji desarrollan alergia al cacahuete, los frutos secos, el trigo, la cebada y la leche cuando se les inmuniza con extractos de alérgeno en aluminio en el momento del nacimiento [40,41]. Los perros sensibilizados sufrían síntomas digestivos y sistémicos graves ante la provocación con alérgenos y se les trató con adrenalina, difenhidramina y líquidos intravenosos después de la provocación. Se utilizó este modelo de perros para mostrar que la inmunoterapia de perros alérgicos con cacahuete más *Listeria monocytogenes* inactivada por calor en vehículo de Freund incompleto podía mejorar los índices de síntomas en perros alérgicos al cacahuete [40].

Estrategias experimentales con muestras humanas

Los modelos animales de alergia alimentaria han contribuido sobremanera a nuestro conocimiento de la enfermedad. Sin embargo, la traducción de este conocimiento adquirido gracias a los modelos animales en aplicaciones útiles a las personas requiere experimentar en sistemas humanos. La investigación de laboratorio sobre la alergia alimentaria de las personas está restringida por las cantidades limitadas de muestras humanas. Muestras relativamente no invasivas de pacientes disponibles para el estudio son saliva [42], suero, sangre periférica, heces [43] y leche materna [44]. Los investigadores cuentan con varias herramientas y técnicas experimentales para estudiar la alergia alimentaria con muestras humanas.

Evaluación de las respuestas de linfocitos B

IgE e IgG4 específicas de alérgenos

La reactividad clínica a los alérgenos alimentarios está conducida por los anticuerpos séricos, como pusieron de manifiesto los clásicos experimentos de sensibilización pasiva realizados por Prausnitz y Küstner, quienes demostraron que era posible inducir una reacción de habón y eritema al pescado ingerido en una persona no alérgica mediante la inyección local de suero de un donante alérgico [45]. Las respuestas de linfocitos B a los alérgenos alimentarios pueden analizarse *in vitro* cuantificando los anticuerpos específicos de alérgenos en el suero. Aunque la presencia de IgE no indica necesariamente reactividad clínica ni gravedad de las reacciones, la cuantía de IgE específica de alérgeno es predictiva de la probabilidad de desarrollar síntomas clínicos con la ingesta. Por ejemplo, en la alergia al cacahuete, más del 95% de los individuos con IgE específica > 14 kUA/l contra el cacahuete (usando el análisis ImmunoCAP®) reaccionarán a la provocación alimentaria oral con cacahuete [46,47]. Basándose en este análisis *in vitro* y las curvas predictivas establecidas, es posible clasificar a las personas en «probablemente» alérgicas a leche, huevo y cacahuete. Además de la IgE, las concentraciones plasmáticas de IgG4 específica de alérgeno también influyen en las respuestas alérgicas, presumiblemente al actuar como anticuerpos bloqueantes. Se ha demostrado que los niños con provocaciones alimentarias orales positivas al huevo tienen un cociente IgE/IgG4 alto para las proteínas de huevo [48]. La elevación de la IgG4 sérica específica de alérgeno se asocia con el desarrollo de tolerancia clínica en la inmunoterapia de alimentos [49]. Sin embargo, los valores de IgG4 por sí mismos no predicen bien la reactividad clínica. También se ha demostrado que las concentraciones de IgA específica de alérgeno en la saliva se asocian con el desarrollo de tolerancia clínica [42] y, por estos motivos, la obtención de una medida

cuantitativa de múltiples isotipos específicos del alérgeno en suero o saliva podría aportar un panorama más completo de la respuesta inmunitaria a un alérgeno alimentario determinado. También es posible que el cociente entre IgE específica de alérgeno y total influya en la reactividad clínica. Con la técnica ImmunoCAP se detectan IgE, IgG4 e IgA totales y específicas de alérgenos en el suero.

El diagnóstico por componentes o diagnóstico molecular de alergia aporta información adicional sobre la naturaleza de la respuesta de IgE a los alérgenos alimentarios [50]. Este hace referencia a la determinación de anticuerpos IgE frente a alérgenos individuales, en forma de paneles de antígenos seleccionados analizados con ImmunoCAP, o micromatrices con más de 100 componentes por chip. Esta última tecnología se denomina inmunoanálisis de fase sólida basada en micromatrices (ISAC). La técnica consiste en la detección de IgE o IgG4 contra múltiples alérgenos en un chip empleando un volumen muy pequeño de suero (30-50 µl, aproximadamente). Además de medir la unión de anticuerpos al alérgeno clínicamente más relevante de un alimento, la determinación del perfil de reactividad a un gran número de alérgenos ofrece la oportunidad de examinar los patrones de unión de anticuerpos a familias de proteínas. Estos análisis son potencialmente útiles para discriminar entre auténtica sensibilización alimentaria primaria y reactividad cruzada secundaria a sensibilización a antígenos relacionados.

Micromatrices de péptidos para detección de epítopos

Además de medir las concentraciones de IgE contra varios alérgenos, la determinación de determinantes antigénicos específicos en un alérgeno concreto también resulta informativa para diseñar tratamientos. Es posible que el reconocimiento de epítopos aporte más información que las concentraciones de IgE contra el alérgeno completo. Se ha demostrado que los pacientes con alergia alimentaria persistente reconocen más epítopos del alérgeno que aquellos con alergia alimentaria transitoria [51,52]. Se han desarrollado micromatrices de péptidos para cartografiar epítopos a gran escala con el objetivo de conocer las bases moleculares de la reactividad clínica [53]. Con esta técnica se han descrito los epítopos de linfocitos B inmunodominantes y alérgenos de leche, cacahuete y algunos otros alérgenos alimentarios [53-55]. Este análisis usa péptidos superpuestos de 15-20 aminoácidos que recubren toda la longitud de un alérgeno en impronta sobre un portaobjetos de cristal. Los portaobjetos con los péptidos impresos se incuban con el suero del paciente y después se marcan con anticuerpos detectores de anti-IgE humanos biotinilados y dendrímeros marcados con fluorescencia para amplificar la señal. Otra ventaja de esta técnica es la capacidad de detectar al mismo tiempo múltiples isotipos de anticuerpos, lo que permite rastrear IgE específica de epítopos junto con isotipos reguladores, como IgG4 e IgA. Esto podría ser especialmente relevante para vigilar la respuesta inmunitaria a la inmunoterapia. Una desventaja de la

micromatriz de péptidos es que no detecta epítopos conformacionales, que también contribuyen a la reactividad clínica.

Pruebas funcionales de IgE específica de alérgenos

Los factores que afectan a la función de IgE que no quedan reflejados de rutina en los análisis de unión en fase sólida incluyen la afinidad y actividad específica (cociente entre IgE específica y total). La modificación de los análisis a base de micromatrices para incluir un paso de competición con el fin de eliminar los anticuerpos IgE de baja afinidad de unión ha demostrado que los pacientes que se habían desprendido de su alergia a la leche al crecer o aquellos que toleraban formas cocinadas de la leche tenían anticuerpos IgE de menor afinidad [56]. Por tanto, aquellos factores que tengan en cuenta la afinidad y competición con otros anticuerpos IgE podrían ser análisis más útiles de sensibilización alérgica alimentaria. Es posible comprobar indirectamente la funcionalidad de IgE específica de alérgenos mediante un análisis de liberación de mediadores con células RBL-2H3 [48]. Las células RBL-2H3 humanizadas a las que se han trasferido de forma estable las cadenas α, β y γ del receptor FcεRI humano son sensibilizadas pasivamente incubándolas con suero de pacientes. La estimulación de las células con diversas diluciones del alérgeno conduce a su desgranulación, que se mide por la liberación de β-hexosaminidasa. Además, las células mononucleares de la sangre periférica (CMSP) pueden sensibilizarse pasivamente con el suero de personas sensibilizadas tras retirar la IgE de superficie de los basófilos con ácido láctico, y medir la activación de basófilos consiguiente como mencionamos anteriormente [14].

La citometría de flujo permite detectar simultáneamente múltiples parámetros inmunitarios a partir de un volumen limitado de sangre. La prueba de activación de los basófilos ha demostrado ser un análisis útil para predecir reactividad clínica, y en los estudios de inmunoterapia se correlaciona aparentemente con pérdida de reactividad clínica [57,58]. Esta técnica se basa en la detección de CD63, marcador de gránulos secretores que se desplazan a la superficie de los basófilos durante la desgranulación. Este análisis solo precisa 500 µl de sangre por prueba. La sangre completa se incuba con alérgenos específicos, seguidos de fijación, tinción y obtención mediante citometría de flujo.

Para identificar los basófilos es necesaria una estrategia de pasos multicolor. Los basófilos se caracterizan como linaje HLA-DR^{lo} CD123^{+} CD203^{+} (CD3, CD14, CD9 y CD41a)^{neg} y FcεRI/IgE^{+} de superficie. CD123 es un receptor de IL-3, necesaria para la supervivencia de los basófilos. CD203 es una ectoenzima específica de basófilos que constituye un marcador de activación de estas células. Sin embargo, hay descripciones de que CD203c se expresa en mastocitos, linfocitos B activados y células plasmáticas, y también en algunas células de la estirpe mieloide. Existen juegos comercializados de activación de basófilos que tan solo usan dos anticuerpos (con fines diagnósticos), pero es preferible utilizar un panel completo de anticuerpos

para identificar con certeza los basófilos.

Evaluación de las respuestas de linfocitos T específicos de alérgenos

Las respuestas de linfocitos T a los alérgenos pueden fenotiparse usando citometría de flujo multicolor evaluando la expresión de varios marcadores de superficie, expresión de citocinas intracelulares y proliferación (mediante la expresión de Ki-67 o dilución de éster de succinimidilo de carboxifluoresceína [CFSE]). Antes de la disponibilidad generalizada de la citometría de flujo multicolor, la determinación del fenotipo de las respuestas de linfocitos T específicos de alérgenos alimentarios se basaba en el cultivo de líneas de linfocitos T de sangre periférica, que podrían introducir artefactos en el sistema. Al utilizar CFSE para detectar células en proliferación, se encontró que el fenotipo, más que la presencia de linfocitos T específicos de alérgenos, era el que se asociaba con reactividad clínica. Las personas alérgicas presentaban una expresión de citocinas de Th2 mayor que los controles sanos o aquellos que se habían desprendido de su alergia al crecer [59]. También se usó esta táctica para demostrar que los linfocitos T $CD4^+$ reguladores que expresan Foxp3 y CD25 estaban incrementados en niños que toleraban leche muy cocinada, niños a los que se consideraba en vías de tolerar por completo este alimento [60].

Los cultivos en períodos incluso relativamente cortos, 5-7 días, han sido criticados como potenciales introductores de artefactos en el sistema, y por este motivo se han utilizado otras estrategias para identificar linfocitos T específicos de alérgenos. Un cultivo a corto plazo (6-16 h) es suficiente para observar una regulación al alza de CD154 (ligando de CD40) por linfocitos T específicos de alérgenos, y este abordaje se ha empleado con el fin de demostrar que el fenotipo de los linfocitos Th2 específicos de alérgenos es distinto según la manifestación clínica de la alergia alimentaria [61]. En este análisis suele emplearse la permeabilización y detección de CD154 intracelular [62,63]. El uso de tetrámeros de clase II específicos de alérgeno permite evitar el cultivo *in vitro*, pero exige volúmenes de sangre relativamente grandes por la baja frecuencia de precursores en CMSP intactas. Esto requiere también el conocimiento de los epítopos de linfocitos T correspondientes a distintos alelos HLA. Se han usado tetrámeros específicos de Ara h 1 para identificar linfocitos T específicos de este antígeno en personas alérgicas al cacahuete, con una frecuencia cercana a nueve por millón de linfocitos T $CD4^+$ [64]. Esta baja frecuencia de precursores subraya la importancia de ser capaz de identificar con precisión los linfocitos T específicos del alérgeno entre el gran conjunto de linfocitos T específicos de otros antígenos.

La identificación de epítopos de alérgenos de linfocitos T está generando un gran interés no solo para diseñar tetrámeros específicos de alérgeno, sino también con fines terapéuticos. Los epítopos de linfocitos T son más

pequeños que los epítopos de linfocitos B, y en su mayor parte carecen de la capacidad de realizar uniones cruzadas con receptores de IgE en mastocitos y basófilos. Una vez conocidos los epítopos de linfocitos T del alérgeno, es posible diseñar la inmunoterapia o una vacuna de linfocitos T para dirigir específicamente o suprimir la respuesta de linfocitos T contra ese epítopo e influir así en la respuesta inmunitaria humoral sin riesgo de activar células efectoras alérgicas. Se han desarrollado varios algoritmos para predecir la unión del CPH de epítopos de linfocitos T, conocidos como análisis *in silico* [65,66]. La cartografía de epítopos de linfocitos T se ha realizando cultivando CMSP de personas alérgicas con péptidos cortos superpuestos procedentes de alérgenos del cacahuete y evaluación mediante análisis de proliferación, detección de citocinas o cartografía de epítopos guiada por tetrámeros (CEGT) [64,67]. Como las moléculas de clase II del CPH muestran polimorfismos muy elevados, es posible que cada péptido tenga distinta capacidad de unión a los diferentes alelos. Las personas tenemos tres moléculas de clase II del CPH (HLA-DR, DP y DQ, cada una de ellas con sus propios alelos polimorfos), que suponen una diversidad significativa de unión a péptidos. Por tanto, los resultados obtenidos de una línea específica de linfocitos T o un clon restringido a un alelo concreto de HLA solo son ciertos para esa combinación de CPH/linfocito T. Por tanto, los polimorfismos en los haplotipos de HLA obligan a que el repertorio de epítopos de linfocitos T tenga que ser generado a partir de una muestra diversa de pacientes que contenga tipos de clase II del CPH relevantes para la población en cuestión.

Estrategias reduccionistas en el estudio del tubo digestivo humano

Una de las ventajas de los modelos de alergia alimentaria experimental en ratones es el acceso al tubo digestivo para examinar la contribución a la reactividad clínica de las acciones de la mucosa sobre los alérgenos alimentarios [13,14]. Algunos componentes de la mucosa digestiva, como la barrera epitelial o la digestión gástrica y duodenal, pueden modelarse utilizando sistemas *in vitro* con células humanas.

La resistencia a la degradación por las enzimas digestivas es una característica frecuente de los alérgenos alimentarios, ya que los antígenos tienen que alcanzar el sistema inmunitario de la mucosa de un modo tal que puedan ser presentados por las células presentadoras de antígenos durante la fase de sensibilización, o proceder a uniones cruzadas con IgE en los mastocitos o basófilos en la fase efectora. La mayoría de los estudios sobre la susceptibilidad a la digestión utilizan análisis de digestión estática *in vitro* con enzimas proteolíticas con un pH que remeda la digestión gástrica y posteriormente la duodenal [68]. Estos análisis aportarán información sobre la digestibilidad relativa de proteínas simples, pero no tienen en cuenta la complejidad del procesamiento de los alimentos que tiene lugar en la boca, el estómago y el intestino. Ciertos factores, incluidos lípidos de los propios

alimentos o de las secreciones digestivas, alteran significativamente la susceptibilidad de los alimentos a la digestión. Los modelos de digestión dinámica incorporan también factores como mezcla, difusión de ácido y enzimas, tensión de cizallamiento, viscosidad y retirada de productos de la digestión [69]. Es posible tomar muestras de la capacidad inmunógena de los productos de la digestión a lo largo del tiempo y analizarla con SDS-PAGE y anticuerpos de personas sensibilizadas.

Podemos imitar la interacción entre alérgenos alimentarios y células epiteliales intestinales con modelos de líneas celulares epiteliales del intestino humano cultivadas en forma de monocapas polarizadas. Estas son las células T84, Caco-2, algunos subclones de HT-29 y HCA-7. Las células Caco-2 son las más usadas. Cuando crecen en pocillos porosos, forman una monocapa con uniones intercelulares herméticas que impiden el transporte pasivo de macromoléculas. Los antígenos proteicos son transportados a través de estas monocapas por un mecanismo de transporte transcelular, iniciado por endocitosis de fase líquida en la membrana apical. Se toman muestras del medio basolateral a lo largo del tiempo y se estudia en ellas la presencia de antígenos capaces de activar células efectoras alérgicas, por ejemplo, basófilos sensibilizados pasivamente procedentes de CMSP humanas [14,70]. Estas estrategias resultan útiles para conocer cómo el procesamiento de antígenos influye en la captación de antígenos inmunorreactivos desde la luz intestinal.

Modelos de ratones humanizados

Se han desarrollado modelos de ratones humanizados que suman las ventajas individuales del estudio de modelos de ratones y muestras humanas. A ratones muy inmunodeficientes (ratones deficientes en NOD/SCID/cadena γ) se les reconstituye con CMSP de donantes humanos. Aunque en estos ratones aparece la enfermedad injerto contra huésped (EICH) a las 4 semanas aproximadamente del implante, pueden utilizarse antes de este momento para estudiar las respuestas *in vivo* de las células inmunitarias humanas a los antígenos. Los ratones con CMSP de pacientes sensibilizados al polen de abedul o césped, o avellana, desarrollan IgE humana específica de alérgeno cuando las células se administran conjuntamente con el alérgeno [71]. La provocación con el alérgeno por vía oral o rectal en los ratones receptores provoca alteraciones localizadas de la mucosa colónica visibles por endoscopia, y estas alteraciones están mediadas por IgE y basófilos humanos. Aunque el uso de este modelo ha sido limitado hasta la fecha, se trata de una estrategia prometedora para el estudio de células humanas *in vivo.* Las desventajas son la aparición de EICH y el hecho de que los tejidos diana del ratón quizás no respondan a todos los factores (p. ej., algunas citocinas) producidos por las células humanas. El uso de células madre hematopoyéticas en vez de CMSP para el implante evita la EICH, pero pierde el fenotipo de linfocitos T maduros específicos de alérgeno del paciente.

Conclusiones

En nuestro intento de comprender la susceptibilidad individual al desarrollo de alergia alimentaria y conocer las bases de la capacidad alérgena de los alimentos, tenemos a nuestra disposición varias herramientas experimentales. Los modelos de ratones son artificiales por naturaleza y hasta ahora no se han descrito modelos de alergia alimentaria espontánea, aunque sí existen sistemas sin complemento que emplean la sensibilización cutánea. Sin embargo, los modelos *in vivo* ofrecen la oportunidad de realizar estudios de mecanismos que no son posibles en las muestras de personas. Lo ideal sería usar los modelos animales junto con muestras del paciente y sistemas de modelos humanos *in vitro* siempre que sea posible para validar los resultados. Aunque el uso de ratones inmunodeficientes reconstituidos con leucocitos humanos es una estrategia aún en mantillas, podría convertirse en una excelente herramienta para estudiar células humanas en un contexto fisiológico.

Bibliografía

1. Hadis U, Wahl B, Schulz O, et al. Intestinal tolerance requires gut homing and expansion of FoxP3+ regulatory T cells in the lamina propria. *Immunity*. 2011;34(2):237–246.
2. Proust B, Astier C, Jacquenet S, et al. A single oral sensitization to peanut without adjuvant leads to anaphylaxis in mice. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;146(3):212–218.
3. Snider DP, Marshall JS, Perdue MH, Liang H. Production of IgE antibody and allergic sensitization of intestinal and peripheral tissues after oral immunization with protein Ag and cholera toxin. *J Immunol*. 1994;153(2):647–657.
4. Li XM, Serebrisky D, Lee SY, et al. A murine model of peanut anaphylaxis: T- and B-cell responses to a major peanut allergen mimic human responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(1 Pt. 1):150–158.
5. Li XM, Schofield BH, Huang CK, Kleiner GI, Sampson HA. A murine model of IgE-mediated cow's milk hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(2 Pt. 1):206–214.
6. Gizzarelli F, Corinti S, Barletta B, et al. Evaluation of allergenicity of genetically modified soybean protein extract in a murine model of oral allergen-specific sensitization. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(2):238–248.
7. Reese G, Viebranz J, Leong-Kee SM, et al. Reduced allergenic potency of VR9-1, a mutant of the major shrimp allergen Pen a 1 (tropomyosin). *J Immunol*. 2005;175(12):8354–8364.
8. Berin MC, Zheng Y, Domaradzki M, Li XM, Sampson HA. Role of TLR4 in allergic sensitization to food proteins in mice. *Allergy*. 2006;61(1):64–71.
9. Smit JJ, Willemsen K, Hassing I, et al. Contribution of classic and alternative effector pathways in peanut-induced anaphylactic responses. *PLoS One*. 2011;6(12):e28917.
10. Adel-Patient K, Bernard H, Ah-Leung S, Creminon C, Wal JM. Peanut- and cow's milk-specific IgE, Th2 cells and local anaphylactic reaction are induced in Balb/c mice orally sensitized with cholera toxin. *Allergy*. 2005;60(5):658–664.
11. Sun J, Arias K, Alvarez D, et al. Impact of CD40 ligand, B cells, and mast cells in peanut-induced anaphylactic responses. *J Immunol*. 2007;179(10):6696–6703.
12. Blazquez AB, Mayer L, Berin MC. Thymic stromal lymphopoietin is required for gastrointestinal allergy but not oral tolerance. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1301–1309.
13. Roth-Walter F, Berin MC, Arnaboldi P, et al. Pasteurization of milk proteins promotes allergic sensitization by enhancing uptake through Peyer's patches. *Allergy*. 2008;63(7):882–890.

14. Martos G, Lopez-Exposito I, Bencharitiwong R, Berin MC, Nowak-Wegrzyn A. Mechanisms underlying differential food allergy response to heated egg. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(4):990–997: e2.
15. Arias K, Chu DK, Flader K, et al. Distinct immune effector pathways contribute to the full expression of peanut-induced anaphylactic reactions in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(6):1552–1561: e1.
16. Arias K, Baig M, Colangelo M, et al. Concurrent blockade of platelet-activating factor and histamine prevents life-threatening peanut-induced anaphylactic reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):307–314.
17. Ganeshan K, Neilsen CV, Hadsaitong A, Schleimer RP, Luo X, Bryce PJ. Impairing oral tolerance promotes allergy and anaphylaxis: a new murine food allergy model. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(1):231–238: e4.
18. Blazquez AB, Berin MC. Gastrointestinal dendritic cells promote Th2 skewing via OX40L. *J Immunol*. 2008;180(7):4441–4450.
19. Yang PC, Xing Z, Berin CM, et al. TIM-4 expressed by mucosal dendritic cells plays a critical role in food antigen-specific Th2 differentiation and intestinal allergy. *Gastroenterology*. 2007;133(5):1522–1533.
20. Untersmayr E, Scholl I, Swoboda I, et al. Antacid medication inhibits digestion of dietary proteins and causes food allergy: a fish allergy model in BALB/c mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(3):616–623.
21. Scholl I, Untersmayr E, Bakos N, et al. Antiulcer drugs promote oral sensitization and hypersensitivity to hazelnut allergens in BALB/c mice and humans. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(1):154–160.
22. Brunner R, Wallmann J, Szalai K, et al. The impact of aluminium in acid-suppressing drugs on the immune response of BALB/c mice. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(10):1566–1573.
23. Dunkin D, Berin MC, Mayer L. Allergic sensitization can be induced via multiple physiologic routes in an adjuvant-dependent manner. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1251–1258.
24. Birmingham NP, Parvataneni S, Hassan HM, et al. An adjuvant-free mouse model of tree nut allergy using hazelnut as a model tree nut. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144(3):203–210.
25. Gonipeta B, Parvataneni S, Tempelman RJ, Gangur V. An adjuvant-free mouse model to evaluate the allergenicity of milk whey protein. *J Dairy Sci*. 2009;92(10):4738–4744.
26. Parvataneni S, Gonipeta B, Tempelman RJ, Gangur V. Development of an adjuvant-free cashew nut allergy mouse model. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;149(4):299–304.
27. Oyoshi MK, Larson RP, Ziegler SF, Geha RS. Mechanical injury polarizes skin dendritic cells to elicit a T(H)2 response by inducing cutaneous thymic stromal lymphopoietin expression. *J Allergy Clin*

Immunol. 2010;126(5):976–984: e1-e5.
28. Strid J, Sobolev O, Zafirova B, Polic B, Hayday A. The intraepithelial T cell response to NKG2D-ligands links lymphoid stress surveillance to atopy. *Science*. 2011;334(6060):1293–1297.
29. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med*. 2003;348(11):977–985.
30. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):661–667.
31. Oyoshi MK, Murphy GF, Geha RS. Filaggrin-deficient mice exhibit TH17-dominated skin inflammation and permissiveness to epicutaneous sensitization with protein antigen. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3):485–493: e1.
32. Kweon MN, Yamamoto M, Kajiki M, Takahashi I, Kiyono H. Systemically derived large intestinal CD4(+) Th2 cells play a central role in STAT6-mediated allergic diarrhea. *J Clin Invest*. 2000;106(2):199–206.
33. Brandt EB, Strait RT, Hershko D, et al. Mast cells are required for experimental oral allergen-induced diarrhea. *J Clin Invest*. 2003;112(11):1666–1677.
34. Wang M, Takeda K, Shiraishi Y, et al. Peanut-induced intestinal allergy is mediated through a mast cell-IgE-FcepsilonRI-IL-13 pathway. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(2):306–316: e1-e12.
35. Brandt EB, Munitz A, Orekov T, et al. Targeting IL-4/IL-13 signaling to alleviate oral allergen-induced diarrhea. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(1):53–58.
36. Blazquez AB, Knight AK, Getachew H, et al. A functional role for CCR6 on proallergic T cells in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*. 2010;138(1):275–284.: e1-e4.
37. Chesney CJ. Food sensitivity in the dog: a quantitative study. *J Small Anim Pract*. 2002;43(5):203–207.
38. Jackson HA, Jackson MW, Coblentz L, Hammerberg B. Evaluation of the clinical and allergen specific serum immunoglobulin E responses to oral challenge with cornstarch, corn, soy and a soy hydrolysate diet in dogs with spontaneous food allergy. *Vet Dermatol*. 2003;14(4):181–187.
39. Jackson HA, Hammerberg B. Evaluation of a spontaneous canine model of immunoglobulin E-mediated food hypersensitivity: dynamic changes in serum and fecal allergen-specific immunoglobulin E values relative to dietary change. *Comp Med*. 2002;52(4):316–321.
40. Frick OL, Teuber SS, Buchanan BB, Morigasaki S, Umetsu DT. Allergen immunotherapy with heat-killed Listeria monocytogenes alleviates peanut and food-induced anaphylaxis in dogs. *Allergy*.

2005;60(2):243–250.
41. Teuber SS, Del Val G, Morigasaki S, et al. The atopic dog as a model of peanut and tree nut food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(6):921–927.
42. Kulis M, Saba K, Kim EH, et al. Increased peanut-specific IgA levels in saliva correlate with food challenge outcomes after peanut sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):1159–1162.
43. Li H, Nowak-Wegrzyn A, Charlop-Powers Z, et al. Transcytosis of IgE-antigen complexes by CD23a in human intestinal epithelial cells and its role in food allergy. *Gastroenterology*. 2006;131(1):47–58.
44. Jarvinen KM, Suomalainen H. Leucocytes in human milk and lymphocyte subsets in cow's milk-allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13(4):243–254.
45. Cohen SG, Zelaya-Quesada M. Prausnitz and Kustner phenomenon: the P-K reaction. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):705–710.
46. Caubet JC, Sampson HA. Beyond skin testing: state of the art and new horizons in food allergy diagnostic testing. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012;32(1):97–109.
47. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(5):891–896.
48. Caubet JC, Bencharitiwong R, Moshier E, Godbold JH, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Significance of ovomucoid- and ovalbumin-specific IgE/IgG(4) ratios in egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):739–747.
49. Jones SM, Pons L, Roberts JL, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):292–300: e1-e97.
50. Shreffler WG. Microarrayed recombinant allergens for diagnostic testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(4):843–849: quiz 850-851.
51. Jarvinen KM, Beyer K, Vila L, Chatchatee P, Busse PJ, Sampson HA. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(2):293–297.
52. Jarvinen KM, Beyer K, Vila L, Bardina L, Mishoe M, Sampson HA. Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy. *Allergy*. 2007;62(7):758–765.
53. Lin J, Bardina L, Shreffler WG, et al. Development of a novel peptide microarray for large-scale epitope mapping of food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):315–322: e1-e3.
54. Shreffler WG, Beyer K, Chu TH, Burks AW, Sampson HA. Microarray immunoassay: association of clinical history, in vitro IgE function, and heterogeneity of allergenic peanut epitopes. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(4):776–782.
55. Vereda A, Andreae DA, Lin J, et al. Identification of IgE sequential epitopes of lentil (Len c 1) by means of peptide microarray

immunoassay. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):596–601: e1.
56. Wang J, Lin J, Bardina L, et al. Correlation of IgE/IgG4 milk epitopes and affinity of milk-specific IgE antibodies with different phenotypes of clinical milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(3):695–702: e1-e6.
57. Wanich N, Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Shreffler WG. Allergen-specific basophil suppression associated with clinical tolerance in patients with milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(4):789–794: e20.
58. Patil SU, Shreffler WG. Immunology in the clinic review series; focus on allergies: basophils as biomarkers for assessing immune modulation. *Clin Exp Immunol*. 2012;167(1):59–66.
59. Turcanu V, Maleki SJ, Lack G. Characterization of lymphocyte responses to peanuts in normal children, peanut-allergic children, and allergic children who acquired tolerance to peanuts. *J Clin Invest*. 2003;111(7):1065–1072.
60. Shreffler WG, Wanich N, Moloney M, Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(1):43–52: e7.
61. Prussin C, Lee J, Foster B. Eosinophilic gastrointestinal disease and peanut allergy are alternatively associated with IL-5+ and IL-5(-) T(H)2 responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1326–1332: e6.
62. Van Hemelen D, Oude Elberink JN, Bohle B, Heimweg J, Nawijn MC, van Oosterhout AJ. Flow cytometric analysis of cytokine expression in short-term allergen-stimulated T cells mirrors the phenotype of proliferating T cells in long-term cultures. *J Immunol Methods*. 2011;371(1–2):114–121.
63. Campbell JD, Buchmann P, Kesting S, Cunningham CR, Coffman RL, Hessel EM. Allergen-specific T. cell responses to immunotherapy monitored by CD154 and intracellular cytokine expression. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(7):1025–1035.
64. DeLong JH, Simpson KH, Wambre E, James EA, Robinson D, Kwok WW. Ara h 1-reactive T cells in individuals with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(5):1211–1218: e3.
65. Nielsen M, Lund O, Buus S, Lundegaard C. MHC class II epitope predictive algorithms. *Immunology*. 2010;130(3):319–328.
66. Wang P, Sidney J, Kim Y, et al. Peptide binding predictions for HLA DR, DP and DQ molecules. *BMC Bioinformatics*. 2010;11:568.
67. Glaspole IN, de Leon MP, Rolland JM, O'Hehir RE. Characterization of the T-cell epitopes of a major peanut allergen, Ara h 2. *Allergy*. 2005;60(1):35–40.
68. Mandalari G, Adel-Patient K, Barkholt V, et al. In vitro digestibility of beta-casein and beta-lactoglobulin under simulated human gastric and duodenal conditions: a multi-laboratory evaluation. *Regul Toxicol*

Pharmacol. 2009;55(3):372–381.
69. Wickham M, Faulks R, Mills C. In vitro digestion methods for assessing the effect of food structure on allergen breakdown. *Mol Nutr Food Res*. 2009;53(8):952–958.
70. Bernasconi E, Fritsche R, Corthesy B. Specific effects of denaturation, hydrolysis and exposure to Lactococcus lactis on bovine beta-lactoglobulin transepithelial transport, antigenicity and allergenicity. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(6):803–814.
71. Weigmann B, Schughart N, Wiebe C, et al. Allergen-induced IgE-dependent gut inflammation in a human PBMC-engrafted murine model of allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):1126–1135.

44

Alergia alimentaria: consideraciones psicológicas y calidad de vida

Ma. Lourdes B. de Asis[1]

Ronald A. Simon[2,3]

[1] *Allergy and Asthma Consultants of Rockland and Bergen, West Nyack, NY, USA*
[2] *Division of Allergy, Asthma and Immunology Scripps Clinic, San Diego, CA, USA*
[3] *Department of Molecular and Experimental Medicine Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA*

Conceptos clave

- Los pacientes con alergias alimentarias y sus familias están sujetos a una mayor ansiedad, vigilancia y limitación social, que conducen a menor calidad de vida (CDV). Un número mayor de alergias alimentarias, antecedentes de episodios de anafilaxia y presencia de trastornos alérgicos concomitantes, como asma y dermatitis atópica, se asocian con peor CDV.
- Se ha demostrado que medidas diagnósticas y terapéuticas como provocaciones con alimentos y prescripciones de autoinyectables de adrenalina mejoran la CDV y reducen el nivel de ansiedad. Los clínicos también deberían estar alerta ante la presencia de trastornos psicológicos concomitantes, como ansiedad desadaptativa en pacientes y familias, y plantear una derivación para evaluación psicológica o psiquiátrica.
- Muchos pacientes que atribuyen múltiples síntomas físicos

y psicológicos a alergia/hipersensibilidad alimentaria sin una base científica tras la evaluación adecuada de posibles alergias podrían tener un trastorno psiquiátrico subyacente. Los trastornos descritos con más frecuencia son ansiedad, depresión, trastorno somatomorfo y trastorno de angustia.

- Las características clave que distinguen a la persona con aversión o sensibilidad alimentaria de aquella con una auténtica alergia alimentaria son: 1) ausencia o presencia inconstante de signos y síntomas reconocidos, hallazgos físicos y pruebas de laboratorio que respalden una reacción alérgica, tóxica, enzimática o farmacológica a un alimento concreto, y 2) incapacidad de reproducir los síntomas o alteraciones físicas en condiciones de provocación alimentaria doble ciega bien controlada.
- Es posible realizar provocaciones simple ciegas, con- troladas con placebo (SCCP), para confirmar quejas neuropsicológicas asociadas a la ingesta de alimen- tos.
- Hay cuatro elementos necesarios para realizar este tipo de provocaciones: 1) un solo compuesto (alimento/aditivo/compuesto, etc.); 2) que produzca una reacción constante (aunque sea totalmente subjetiva); 3) en una cantidad conocida, y 4) en un margen de tiempo determinado.
- Aún no se ha demostrado una relación directa de causa y efecto entre alergia alimentaria, inflamación intestinal y aumento de la permeabilidad intestinal en los trastornos del espectro autista (TEA). Las investigaciones existentes no respaldan el uso de dietas sin caseína y/o gluten como

tratamiento primario de estos pacientes. Estos tratamientos no probados contribuyen a una mala nutrición, mayor aislamiento social, y distraen la atención de tratamientos más útiles.

- En los pacientes que refieren intolerancia/sensibilidad a múltiples alimentos, como se observa a menudo en los síndromes de sensibilidad química múltiple (SQM)/intolerancia ambiental idiopática (IAI), con frecuencia se ha demostrado que sufren trastornos somatomorfos, depresión o trastorno de angustia subyacentes.

Introducción

La comida es esencial en nuestro desarrollo físico y social desde nuestros primeros recuerdos como individuos y como sociedad. Desde la infancia, la vista, el olor y el sabor de los alimentos están ligados inextricablemente a experiencias que conforman nuestra personalidad y forma de relacionarnos con el mundo. Por tanto, no es de extrañar que los alimentos estén implicados en numerosos trastornos psicológicos y somáticos con matices psicológicos, como anorexia, bulimia, obesidad y muchos otros [1]. Las conductas asociadas a los alimentos no solo han sido el medio de expresión de trastornos psicológicos, sino que la propia comida también se ha visto implicada en la génesis y el agravamiento de problemas emocionales y psicológicos. En los pacientes con alergias alimentarias, se ha detectado que la ansiedad y las limitaciones impuestas por su trastorno afectan significativamente a la calidad de vida (CDV). También ha aumentado el interés por la respuesta psicológica a las restricciones en la dieta y el estilo de vida necesarias para los pacientes y sus familias, y cómo podrían mitigarse esos efectos.

Este capítulo se ocupa de esos aspectos y aporta al alergólogo clínico una estrategia para tratar y asesorar a pacientes con alergias alimentarias constatadas, así como con reacciones alimentarias psicógenas. También examina la bibliografía actual sobre la asociación entre sensibilidad alimentaria percibida y trastornos psicológicos tales como autismo, ansiedad y trastorno somatomorfo. La mayor identificación de factores psicológicos y psicosociales en la alergia alimentaria confirma la observación de Pearson [2] en el sentido de que una comunicación (y coordinación) eficaz entre pacientes, familias y médico es un componente esencial del tratamiento.

Impacto psicológico y calidad de vida

Las respuestas psicológicas anómalas más frecuentes a las enfermedades físicas son negación, ansiedad, ira, depresión y dependencia. Estos estados psicológicos son la reacción a la pérdida de la salud. El alcance de la psicopatología y el funcionamiento somático alterado depende del grado en que se resuelvan los aspectos emocionales relacionados con la enfermedad [3]. Una revisión reciente y metaanálisis que examinó la asociación entre factores psicosociales y enfermedad alérgica reseñó una asociación bidireccional: el malestar psicosocial y un apoyo social escaso tienen un impacto negativo sobre el pronóstico de la enfermedad alérgica, y la presencia de enfermedad alérgica ejerce un efecto negativo sobre la salud mental futura [4]. Las encuestas sobre la asociación entre alergias alimentarias y no alimentarias comunicadas por las propias personas y trastornos psicológicos encontraron un nexo con trastornos psicológicos tales como depresión, ansiedad, abuso de sustancias, trastorno bipolar, fobia social y trastorno de angustia/agorafobia [5]. En pacientes con asma se ha descubierto que la ansiedad y la depresión influyen en la percepción de los síntomas y la respuesta a estos, reducen el cumplimiento terapéutico, aumentan los ingresos hospitalarios y disminuyen la CDV [6]. La alergia alimentaria conlleva la carga psicológica adicional de restricción dietética, vigilancia y ansiedad continua respecto a las consecuencias de una exposición accidental, que ha demostrado afectar a la CDV de pacientes y familias.

El concepto de calidad de vida relacionada con la salud (CDVRS) se desarrolló en los años ochenta, y desde entonces se ha ampliado hasta incluir aspectos de la CDV global que influyen en el bienestar físico, social y psicológico. Se han utilizado numerosas mediciones genéricas y específicas de enfermedad para evaluar la CDVRS en pacientes con alergias alimentarias y sus familias, y estas muestran constantemente una menor CDV comparados con controles sanos e incluso respecto a pacientes con otras enfermedades alérgicas y no alérgicas. Flokstra-de Blok et al. [7] midieron la CDVRS genérica de niños, adolescentes y adultos con alergia alimentaria, comparados con la población general y otros pacientes de edad similar con asma, síndrome del intestino irritable (SII), diabetes mellitus y artritis reumatoide (AR). Encontraron que los adolescentes y adultos con alergias alimentarias referían más dolor, peor salud global, más limitaciones en actividades sociales y menos vitalidad que la población general. La CDVRS de adultos y adolescentes con alergias alimentarias era peor que la de pacientes diabéticos, pero resultaba mejor que la correspondiente a pacientes con asma, SII y AR. Ostblom et al. [8] encontraron que los niños con alergias alimentarias tenían menores índices de CDVRS respecto al funcionamiento físico y limitaciones sociales/de rol que niños con otro tipo de alergias. En concreto, los niños con síntomas de vías respiratorias bajas relacionados con alergia alimentaria presentaban índices más bajos en autoestima, impacto-

tiempo parental y cohesión familiar. Se encontró que las enfermedades atópicas concomitantes, como asma y dermatitis atópica, afectaban negativamente a la CDVRS en niños con alergias alimentarias [9,10]. Avery [11] comparó los índices de CDV de niños alérgicos al cacahuete y niños con diabetes mellitus dependiente de insulina. Encontró que los alérgicos al cacahuete tenían peor CDV y más temor a episodios adversos, ansiedad respecto a la comida y se creían más restringidos en cuanto a las actividades físicas, pero se sentían más seguros cuando comían en lugares familiares o llevaban consigo adrenalina.

Primeau et al. [12] realizaron uno de los primeros estudios sobre el impacto de la alergia al cacahuete en la CDV y relaciones familiares de niños y adultos comparándolo con el de pacientes de edad similar con enfermedad reumatológica. Los niños alérgicos al cacahuete, según referían sus padres, sufrían una disrupción significativamente mayor en sus actividades cotidianas y presentaban interacciones sociales familiares más alteradas respecto a las familias de niños con enfermedades reumatológicas. No obstante, las familias de niños con alergia al cacahuete puntuaban más alto en control y mecanismos de afrontamiento. Por el contrario, los adultos alérgicos al cacahuete puntuaban peor en control y mecanismos de afrontamiento asociados a la enfermedad, pero tenían menos tensión personal y disrupción familiar que los adultos con enfermedades reumatológicas. King et al. [13] describieron que las niñas con alergia al cacahuete tenían peor CDVRS física comparadas con sus hermanas. También encontraron que las madres de niños alérgicos al cacahuete referían peor CDV que los padres y sufrían más estrés y ansiedad. Bollinger et al. [14] estudiaron los efectos de la alergia alimentaria sobre las familias y encontraron que tenía un efecto significativo sobre la preparación de comidas, actividades sociales familiares, niveles de estrés y asistencia al colegio, y el número de alimentos alérgicos ejercía un efecto mayor que la presencia de trastornos concomitantes, como asma y dermatitis atópica. Una tercera parte del grupo de estudio reseñaba un impacto significativo sobre la asistencia al colegio del niño y el 10% educaba al niño en el domicilio por problemas con la alergia. Una encuesta reciente de gran tamaño que empleó la herramienta de calidad de vida-carga parental en alergias alimentarias (FAQL-PB) [15] demostró que la limitación social secundaria a la alergia alimentaria de su hijo era una causa importante de preocupación en los padres. Aquellos progenitores más informados sobre la alergia alimentaria, cuyos hijos tenían alergia a múltiples alimentos o eran alérgicos a huevo, leche o trigo, y los que habían acudido a urgencias en el último año debido a la alergia alimentaria, presentaban peor CDV. A pesar de su preocupación, se descubrió que los padres de niños con alergias alimentarias subestimaban la alteración en la CDVRS de su hijo en presencia de percepciones casi idénticas sobre la gravedad de la enfermedad [16], lo que destaca la necesidad de utilizar las percepciones de padres y niños a la hora de valorar el impacto en la CDVRS.

Los adolescentes y adultos jóvenes son especialmente vulnerables y un

grupo conocido por tener un riesgo elevado de reacciones mortales debidas a su alergia alimentaria. Sampson et al. [17] evaluaron las conductas de riesgo y mecanismos de afrontamiento, y encontraron que un número significativo de adolescentes y adultos jóvenes con alergias alimentarias se embarcan en conductas de riesgo, como ingerir alimentos potencialmente no seguros y no llevar «siempre» la adrenalina. Los participantes de este estudio creían que informar a otros alumnos sobre la alergia alimentaria, una selección de comidas más amplia y contar con miembros del personal preseleccionados con los que abordar la selección de comidas les ayudaría a afrontar mejor su problema en el colegio. Resnick et al. [18] desarrollaron una medida de CDVRS específica de alergia alimentaria para adolescentes (FAQL-Teen) y encontraron que los adolescentes con antecedentes de anafilaxia, comparados con aquellos que tenían alergias alimentarias sin episodios previos de anafilaxia, mostraban una CDV significativamente menor, y que la limitación en las actividades sociales, la incapacidad de comer lo mismo que otros y las opciones limitadas en restaurantes eran las áreas que causaban más problemas a la mayoría de los adolescentes con alergia alimentaria. Van der Velde et al. [19] estudiaron las discrepancias entre CDVRS referida por los adolescentes y la reseñada por sus padres como un posible contribuyente de los conflictos familiares debidos a las conductas de riesgo de los adolescentes, y encontraron que la edad de estos (> 15 años), una peor compresión de la enfermedad y una mayor gravedad percibida de la enfermedad se asociaban con discordancias entre progenitores y adolescentes. Herbert y Dahlquist [20] encontraron asimismo que los antecedentes de anafilaxia se asociaban con una percepción de mayor gravedad de la enfermedad, preocupación más intensa y mayor sobreprotección parental en adultos jóvenes con alergia alimentaria.

La reacción y el conocimiento del público, los amigos, la familia ampliada y otros contactos sociales influyen en la CDV de paciente y la familia, y afectan al tratamiento de la alergia alimentaria. Si un niño o adulto joven con alergia alimentaria siente que sus amigos no dan importancia a preguntar por los ingredientes cuando comen fuera de casa, es posible que estén menos alerta [21]. Lieberman et al. [22] describieron acoso y vejaciones frecuentes y repetidos en pacientes pediátricos con alergia alimentaria por parte de compañeros de clase, profesores, personal del colegio y hermanos. Eran más frecuentes las provocaciones verbales y mofas, pero el 57% describían actos físicos, como haber sido tocados por un alérgeno, lanzarles o agitar un alérgeno en su presencia e incluso la contaminación intencionada de su comida con un alérgeno. El malestar psicosocial secundario a estos episodios era frecuente. Aunque la alergia alimentaria de un niño puede promover una mayor cohesión familiar [9,14], la falta de soporte social y cooperación entre miembros de la familia genera tensiones y es posible que deteriore las relaciones [23].

Soporte psicosocial de pacientes y familias con alergia alimentaria

El primer paso en el tratamiento de los pacientes con alergias alimentarias es establecer un diagnóstico preciso. Además de identificar el problema y dirigir el tratamiento, el diagnóstico también reduce la ansiedad y mejora la CDV. Knibb et al. [24] demostraron mejorías en la CDV y el nivel de ansiedad en madres y niños tras provocaciones de alergia alimentaria, independientemente del resultado de las mismas y a pesar de la persistencia de alergias alimentarias concomitantes en el niño. Una vez establecido el diagnóstico, es posible llevar a cabo la educación del paciente y su familia referente a la evitación del alimento responsable y el tratamiento de las reacciones anafilácticas [25]. Las medidas de evitación y la vigilancia necesaria pueden llevar inicialmente a una reducción de la CDV y a un aumento del estrés [12,14]. No obstante, es posible que un mayor grado de ansiedad sea necesario y protector [11] si promueve que pacientes y familias cumplan las medidas de evitación y planes de tratamiento. Los elevados niveles de ansiedad motivan a los padres a obtener información y apoyo, pero deberían reducirse finalmente cuando cuenten con estrategias terapéuticas, como la prescripción de inyectables de adrenalina [26].

El desarrollo y la validación de medidas de CDVRS específicas de enfermedad y aplicables a todos los grupos de edad y progenitores/cuidadores han supuesto un medio importante para valorar el impacto global de la alergia alimentaria sobre las vidas de pacientes y familias [27]. Los cuestionarios validados actualmente y usados en investigación y evaluación clínica son el FAQL-PB [28], que examina la carga parental; el FAQLQ-Parent Form (FAQL-PF) [29], que evalúa el impacto de la alergia alimentaria desde la perspectiva del niño de 0-12 años de edad; el FAQL-Teen [18], sobre el impacto de la alergia alimentaria en adolescentes y adultos jóvenes; el FAQLQ-Child Form (FAQLQ-CF) [30] para niños con alergias alimentarias de 8 a 12 años; el FAQLQ-Teenager Form (FAQL-TF) para adolescentes de 13 a 17 años [31], y el FAQLQ-Adult Form (FAQLQ-AF) [32] para pacientes con alergias alimentarias mayores de 17 años de edad. El mayor uso y disponibilidad de estos cuestionarios de CDV específicos de enfermedad para alergias alimentarias ayuda al clínico a ofrecer un abordaje más integrado del tratamiento y evaluación de los resultados.

Las áreas de la vida cotidiana en que la alergia alimentaria tiene el máximo impacto sobre la CDV de pacientes y familias son la limitación social debida a la restricción alimentaria y la mayor vigilancia asociada al trastorno del paciente. Un número mayor de alimentos prohibidos, antecedentes de anafilaxia y enfermedades alérgicas concomitantes, como asma y dermatitis atópica, también se asocian con peor CDV en pacientes con alergias alimentarias y sus familias. Las familias con niños pequeños, especialmente

las madres, tienen más riesgo de sufrir estrés y ansiedad. Se ha demostrado que ciertas medidas diagnósticas y terapéuticas, como provocaciones alimentarias y prescripciones de autoinyectables de adrenalina, mejoran la CDV y reducen los niveles de ansiedad [24,26]. Un estudio de intervención grupal en forma de talleres de medio día para padres e hijos demostró que mejoraba la competencia percibida por los progenitores a la hora de afrontar la alergia alimentaria y su carga percibida [33].

Las recomendaciones para reducir la ansiedad de pacientes y padres incluyen educación continuada y desarrollo de planes de tratamiento realistas, que tranquilicen, en el sentido de que, siguiendo el plan recomendado, las reacciones accidentales pueden evitarse y, de producirse, suelen ser leves [34]. Los planes de tratamiento y evitación deberían ser materiales concretos, claros y concisos [35]. Es posible fortalecer a niños y familias y tranquilizarles instruyéndoles para que conozcan los riesgos relativos de sus alergias alimentarias y enseñándoles habilidades de comunicación mediante *role-playing* (p. ej., comprobación de etiquetas, preguntas sobre ingredientes, pedir en un restaurante, qué hacer cuando le ofrecen comida). Es importante lograr el apoyo de los padres como aliados y asesores en el tratamiento de la alergia alimentaria del niño y reforzar su capacidad de asegurar la seguridad, modelar un afrontamiento saludable y promover el afrontamiento saludable en su hijo [36]. La educación de la familia ampliada, especialmente hermanos, amigos, personal del colegio y la comunidad en general, sobre la necesidad de vigilancia constante y la detección y tratamiento de posibles anafilaxias es clave para promover la seguridad y una mejor interacción social [37]. El conocimiento instructivo y la formación en el entorno escolar, así como la presencia de planes de tratamiento, son necesarios para reducir la ansiedad de los padres y mejorar la asistencia al colegio.

Como la alergia alimentaria es un trastorno crónico, a menudo presente toda la vida, las directrices a pacientes y padres de niños con alergias alimentarias deberían ser continuas y no limitarse a una sola sesión. El apoyo profesional y la comunicación tienen que mantenerse a medida que los roles de padres y niños cambian con el tiempo (p. ej., los progenitores deberán aprender la mejor forma de influir en la conducta del niño a distintas edades, las propuestas óptimas a lo largo de los cursos escolares, la transición del cuidado de los progenitores al propio en la adolescencia) [38]. Los clínicos también deben estar alerta ante la presencia de trastornos psicológicos concomitantes, por ejemplo, ansiedad excesiva o desadaptación en esos pacientes y sus familias, que se suman al malestar psicológico ya presente, conducen a restricciones en el estilo de vida poco realistas e infundadas, y entorpecen las intervenciones terapéuticas apropiadas. Está claro que la atención a pacientes con alergias alimentarias y sus familias no solo requiere un diagnóstico y tratamiento minucioso de la enfermedad alérgica, sino también soporte psicosocial de los efectos psicológicos y sobre la CDV acompañantes, que debería incluir evaluación y tratamiento por parte de un

psicólogo o psiquiatra de estar indicado. Algunos signos precoces de trastornos psicológicos son dolor persistente, falta de energía, palpitaciones, mareo, molestias digestivas y otros síntomas físicos sin explicación médica; irritabilidad excesiva o inquietud; insomnio o hipersomnia; y sentimientos persistentes de ansiedad o tristeza, que pueden interferir en el trabajo o las actividades cotidianas y alterar las relaciones.

Alergia alimentaria y trastornos psicológicos

Es bien conocido que la experiencia y expresión de una enfermedad refleja la interacción entre los estados físico y psicológico de un individuo, de modo que su estado mental es capaz de influir en los cambios fisiológicos, incluida la reactividad del sistema inmunitario [39,40]. Las alteraciones alérgicas mediadas psicológicamente pueden clasificarse en una respuesta inespecífica del sistema nervioso autónomo a la agitación emocional, como un ataque de asma secundario al miedo o una emoción violenta, y alteraciones debidas a la sugestión o condicionamiento a estímulos específicos [41]. Se ha descrito que es posible inducir experimentalmente síntomas nasales, oculares y respiratorios, así como variaciones en la concentración de eosinófilos, secreción nasal, broncoconstricción y flujo sanguíneo digestivo y cutáneo, solo mediante la sugestión [42,43]. Estos hallazgos destacan la importancia de realizar las pruebas diagnósticas, especialmente las provocaciones, de forma enmascarada y controlada con placebo.

En 1984, el Royal College of Physicians y el British Nutrition Program formaron un comité conjunto para abordar las dudas del público general sobre el procesamiento de alimentos y alergias alimentarias. En su informe [44], definieron dos trastornos principales: intolerancia alimentaria, o reacción física adversa a un alimento o ingrediente alimentario específico que resulta reproducible en provocaciones ciegas; y aversión a los alimentos o «seudoalergia alimentaria», como lo llamó Pearson [41], que incluye la evitación psicológica de alimentos y reacciones físicas psicógenas a estos debidas a emociones asociadas con el alimento más que una reacción física al mismo, que no es reproducible en provocaciones ciegas. La alergia alimentaria se clasifica en intolerancia alimentaria o reacción adversa con anomalías clínicas e inmunitarias características, que pueden ser inmediatas mediadas por IgE o no mediadas por IgE.

Las características esenciales que diferencian a las personas con aversión o sensibilidad alimentarias, como se les denomina actualmente, de aquellos con auténtica alergia alimentaria o reacciones alimentarias adversas son: 1) ausencia o presencia inconstante de signos y síntomas reconocidos, hallazgos físicos y evaluación de laboratorio que respalde una reacción alérgica, tóxica, enzimática o farmacológica a un alimento concreto, y 2) incapacidad de reproducir los síntomas o las alteraciones físicas en provocaciones alimentarias doble ciegas bien controladas. La PAODCCP en un contexto clínico apropiado es la prueba de referencia en el diagnóstico de alergia alimentaria y el mejor método para prevenir sesgos de paciente y observador [45,46].

Trastornos del espectro autista

Los trastornos del espectro autista (TEA) son un grupo de trastornos del desarrollo caracterizados por una alteración significativa del desarrollo de la interacción social y comunicación verbal/no verbal, y un repertorio restringido y repetitivo de conductas e intereses [1]. Se ha propuesto que anomalías inmunitarias, sensibilidad al gluten y alergia alimentaria podrían intervenir en la patogenia y tratamiento del autismo [47]. No obstante, los datos científicos que respaldan un efecto beneficioso de la manipulación dietética sobre el comportamiento y las funciones cognitivas de niños con TEA han consistido principalmente en descripciones anecdóticas y estudios de pequeño tamaño.

Los estudios de Sponheim [48], Renzoni et al. [49] y Pavone et al. [50] no pudieron demostrar mejoras en el comportamiento con una dieta sin gluten, ni asociaciones entre autismo y alergia alimentaria o celiaquía. Se han descrito infiltrados linfocíticos en el tubo digestivo alto y bajo [51], activación inmunitaria [52] y respuestas linfocíticas anómalas a antígenos dietéticos [53] en niños con autismo, pero la relevancia de estos hallazgos respecto a la función cognitiva o el desarrollo de autismo sigue siendo incierta. Un informe de consenso publicado en 2010 por un comité con múltiples especialidades generó recomendaciones basadas en la evidencia sobre la evaluación, diagnóstico y tratamiento de los trastornos digestivos en los TEA. Algunas de estas son: las investigaciones presentes no respaldan el uso de dietas sin caseína, gluten o dieta combinada sin caseína ni gluten (SCSG) como tratamiento primario de las personas con TEA; se han descrito alteraciones inmunitarias en personas con TEA, pero aún no se ha demostrado una relación directa de causa y efecto entre disfunción inmunitaria y TEA; y, en el momento actual, no hay datos adecuados para establecer la implicación causal de la inflamación intestinal, aumento de la permeabilidad intestinal, anomalías inmunitarias ni alergias alimentarias en los TEA [54].

Por la ausencia de indicios sólidos que respalden los beneficios de la manipulación dietética en la prevención o tratamiento de los pacientes autistas [55], la aplicación de dietas de eliminación estrictas debe realizarse con suma cautela. Esas medidas no demostradas distraen a la familia del paciente de tratamientos más útiles y contribuyen a una mala nutrición y mayor aislamiento social en familias que ya se enfrentan a enormes dificultades.

Celiaquía y trastornos psiquiátricos

La celiaquía, o enteropatía sensible al gluten, es una enfermedad crónica de la mucosa del intestino delgado con diarrea, dolor y distensión abdominal intermitentes e irritabilidad provocada por la gliadina, la proteína prolamina del trigo [56]. Además de la pérdida de peso y malabsorción resultantes, también se han descrito enfermedades neurológicas y psiquiátricas en pacientes con celiaquía [57,58].

En adultos y adolescentes celíacos, se ha detectado una elevada presencia de ansiedad, depresión y conductas disruptivas [59-61]. La prevalencia de estos trastornos se ha atribuido a la reducción en la CDV secundaria a la enfermedad crónica en estos pacientes [59-60] y a la disfunción serotoninérgica debida a la menor disponibilidad de triptófano asociada a malabsorción o bien a alteraciones del transporte [62]. Hallert y Sedvall [63] describieron aumentos significativos de metabolitos de monoaminas y triptófano en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con celiaquía tras seguir una dieta sin gluten durante 1 año. Addolorato et al. [59] estudiaron a 35 pacientes con celiaquía, ansiedad y depresión a lo largo de 1 año siguiendo una dieta sin gluten. Comunicaron un descenso significativo en el estado de ansiedad hasta valores similares a los de controles tras 1 año de dieta sin gluten, pero la depresión no se redujo significativamente. Atribuyeron estos hallazgos al hecho de que la ansiedad en pacientes celíacos es predominantemente reactiva y está relacionada con mala CDV debida a la enfermedad crónica, mientras que la depresión es una característica de la celiaquía. Recomiendan que estos pacientes reciban apoyo psicológico para mejorar el cumplimiento terapéutico y limitar las complicaciones relacionadas con la enfermedad. Pynnonen [64] describió asimismo una mejoría significativa de los síntomas depresivos en adolescentes con celiaquía tras 3 meses de dieta sin gluten. Hallert [63] evaluó a 12 pacientes con celiaquía y depresión, y no reseñó mejorías de los síntomas depresivos después de 1 año de dieta sin gluten a pesar de que las biopsias de intestino delgado sí habían mejorado. No obstante, describió una reducción significativa de la depresión, evaluada mediante el MMPI, tras 6 meses de tratamiento con piridoxina (vitamina B_6) oral (80 mg/día). Sus hallazgos indican que los efectos metabólicos de la carencia de piridoxina podrían afectar a los mecanismos del sistema nervioso central que regulan el estado de ánimo en la celiaquía.

Los pacientes celíacos tienen más riesgo de depresión y ansiedad; sin embargo, los estudios no han encontrado un riesgo mayor de esquizofrenia comparados con la población general [65]. Se recomienda la detección y apoyo psicosocial para mejorar el cumplimiento del paciente y su CDV.

Trastornos somatomorfos

En 1984, Rix et al. [66] estudiaron las características psiquiátricas de 19 pacientes que creían tener alergia a múltiples alimentos, pero en los que se demostró posteriormente que no eran alérgicos con pruebas cutáneas y provocaciones doble ciegas. Estos pacientes atribuían a la alergia alimentaria distintos síntomas, como letargo, dolor o sensación de tirantez en la cabeza, molestias abdominales, náuseas, irritabilidad y depresión, entre otros. Los autores encontraron que este grupo era casi idéntico, en lo que respecta a síntomas psiquiátricos, a un grupo de nuevos pacientes psiquiátricos atendidos en consulta. La mayoría de estos pacientes tenían manifestaciones

neuróticas depresivas, que, con los criterios de clasificación actuales, se agruparían en los trastornos somatomorfos.

La característica distintiva de los trastornos somatomorfos es la presencia de múltiples síntomas físicos que no pueden explicarse por una enfermedad médica o por otro trastorno mental, y que causan una disfunción social o laboral significativa [1]. Los trastornos de somatización, conversivo, de dolor, la hipocondría y el trastorno dismórfico corporal pertenecen a este grupo.

El trastorno de somatización adquiere un interés especial, porque la intolerancia alimentaria es una queja frecuente en estos pacientes. Los afectados por este trastorno refieren numerosos problemas físicos a lo largo de varios años, que se inician antes de los 30 años de edad. Estas quejas no pueden explicarse totalmente por ningún trastorno médico conocido o, si aparecen en presencia de una enfermedad médica, la alteración funcional resultante es superior a la esperable.

Los criterios diagnósticos precisan que el paciente refiera al menos cuatro síntomas de dolor, dos síntomas digestivos (que pueden incluir intolerancia a múltiples alimentos), un síntoma sexual y un síntoma seudoneurológico. Los pacientes con este trastorno son muy sugestionables y es más probable que refieran múltiples problemas [67]. Otros estudios [68-70] han encontrado también una mayor frecuencia de trastornos somatomorfos, depresión y ansiedad en muestras comunitarias de profesionales y alumnos que describen intolerancia alimentaria no confirmada por pruebas cutáneas de alergia ni provocaciones alimentarias orales.

Los pacientes con trastornos somatomorfos son el tipo de paciente encontrado con más frecuencia de los que se presentan con alergia alimentaria no confirmada y síntomas inespecíficos. Resultan especialmente complejos al médico y requieren más trabajo y apoyo en lo que respecta al tiempo, la educación y los intentos de construir una relación terapéutica, porque la mayoría rechazará la derivación al psiquiatra si no tienen una buena relación con sus médicos o sienten que no se están tomando en serio sus problemas emocionales y físicos.

Trastorno de angustia e intolerancia ambiental

La intolerancia/sensibilidad a múltiples alimentos referida por el paciente también ha sido descrita como asociada frecuentemente a IAI, previamente denominada SQM [66,71,72]. La IAI es una descripción clínica de un grupo de síntomas de etiología desconocida que los pacientes atribuyen a múltiples exposiciones ambientales cuando se han descartado otras explicaciones médicas. No hay hallazgos específicos en la exploración física ni en análisis de laboratorio. La heterogeneidad es sustancial en lo que se refiere a la exposición, características de la enfermedad y presentación en las personas que reciben este diagnóstico [73]. La IAI también se denomina alergia cerebral, desregulación inmunitaria inducida químicamente, síndrome de alergia total y enfermedad ecológica [74].

Las quejas más frecuentes son cansancio, cefalea, náuseas, malestar general, dolor, irritación de mucosas, desorientación y mareo, que son mayormente inespecíficos. No hay indicios macro- ni microscópicos de inflamación ni otros signos objetivos de enfermedad asociados a la IAI. Al igual que en los trastornos somatomorfos, estos pacientes tienen múltiples síntomas crónicos y han consultado anteriormente con numerosos médicos y otros profesionales sanitarios sin satisfacción ni hallazgos de enfermedades subyacentes inmunitarias, autoinmunitarias o físicas que expliquen los síntomas [75]. Los pacientes atribuyen su enfermedad a la exposición a una combinación de sustancias químicas ambientales, múltiples alimentos y fármacos. Una característica exclusiva de la IAI es la ausencia global de una curva dosis-respuesta en la provocación de síntomas [76].

Están aumentando los indicios a favor de la implicación causal de enfermedades psiquiátricas subyacentes, específicamente trastorno somatomorfo [77,78], depresión y trastorno de angustia en la IAI [79-82]. La IAI y el trastorno de angustia comparten síntomas tales como rigidez torácica, falta de aire y palpitaciones; aprensión, y evitación de situaciones que se han asociado con la aparición de síntomas. Pueden aparecer temporalmente crisis de ansiedad con estímulos no nocivos que a continuación el paciente asocia con síntomas, y después los considera la causa de los síntomas. Los estudios controlados con placebo que emplean perfusiones de salino [83], inhalación de dióxido de carbono [84] y provocaciones [85] señalan que estas técnicas provocan síntomas indicativos de trastorno de angustia y síndrome de ansiedad con hiperventilación en pacientes con IAI. La asociación entre hipocapnia y reproducción de los síntomas apunta a que la hiperventilación secundaria a ansiedad que provoca hipocapnia podría contribuir a la génesis de los síntomas de la IAI. Binkley et al. [86] describieron indicios de una base neurogenética común que relaciona la IAI con las crisis de ansiedad en un estudio de 11 pacientes con IAI que presentaron una prevalencia significativamente mayor de alelos del receptor de colecistocinina B (CCK-B), cuya asociación con el trastorno de angustia es bien conocida, comparado con controles de edad, sexo y grupo étnico equiparables.

Abordaje del paciente con síntomas psicológicos atribuidos a alergia alimentaria

Las investigaciones epidemiológicas han encontrado una gran discrepancia entre la elevada prevalencia de síntomas de alergia alimentaria referidos por la población general y la baja prevalencia de alergia alimentaria auténtica constatada por pruebas cutáneas y provocaciones alimentarias orales. Hasta el 20% de la población refiere alguna forma de intolerancia o alergia alimentaria, mientras que la prevalencia de reacciones alimentarias está en torno al 2% [87,88]. Como mencionamos anteriormente, muchos pacientes que atribuyen sus síntomas a una alergia alimentaria sin base científica tras una evaluación adecuada de alergias podrían tener un trastorno psiquiátrico subyacente. Los trastornos descritos con más frecuencia son trastorno somatomorfo, ansiedad, depresión y trastorno de angustia. El estigma asociado a los trastornos psiquiátricos en nuestra sociedad hace que sea más aceptable atribuir los síntomas a una causa orgánica, como alergia, que a una etiología psiquiátrica. Es posible que los médicos contribuyan a esta idea al prestar atención selectivamente a los síntomas físicos. Además, los pacientes son reticentes a revelar problemas psicológicos si notan que el médico tiene una actitud negativa hacia los problemas psiquiátricos o se siente incómodo al abordar el malestar emocional [89]. Por tanto, hay que esforzarse al máximo en mantener una buena relación empática y comunicación con estos pacientes. Es importante que ellos perciban que su médico se toma en serio sus problemas y a ellos mismos.

A la hora de obtener la anamnesis, hay que detectar claves psicosociales del paciente, como la descripción de síntomas que empeoran en situaciones de estrés, y explorarlas si el paciente así lo desea. Los médicos deberían estar alerta ante la presencia de episodios de síntomas paroxísticos consistentes en una combinación de síntomas físicos y psicológicos (palpitaciones, náuseas, sudoración, tensión, temor), porque pueden ser indicativos de un trastorno de angustia o ansiedad. La multiplicidad de los síntomas también apunta a un trastorno psiquiátrico. Se ha encontrado una asociación lineal entre el número y la gravedad de quejas somáticas, como mialgias, cansancio y dolor, alteraciones del sueño y del nivel de energía, y malestar psicológico [90].

El cuestionario de salud del paciente: escalas de síntomas somáticos, de ansiedad y depresivos (PHQ-SADS; fig. 44.1) es una herramienta breve autoadministrada desarrollada para utilizarse en atención primaria que permite a los clínicos evaluar rápida y eficazmente a pacientes en riesgo de depresión, ansiedad y trastornos de somatización [91]. El uso de estas herramientas en pacientes con alergias/intolerancias alimentarias referidas por ellos mismos, pero no confirmadas, que tienen un riesgo mayor de

presentar estos trastornos mentales facilitará una derivación a psiquiatría para evaluación y tratamiento.

CUESTIONARIO DE SALUD DEL PACIENTE (PHQ-SADS)

Este cuestionario es importante para ofrecerle la mejor asistencia sanitaria posible. Sus respuestas nos ayudarán a conocer mejor los problemas que pueda tener. Por favor, responda a todas las preguntas lo mejor que pueda

A. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto le han molestado cada uno de los siguientes problemas?		Nada (0)	Un poco (1)	Mucho (2)
1.	Dolor de estómago	☐	☐	☐
2.	Dolor de espalda	☐	☐	☐
3.	Dolor en brazos, piernas o articulaciones (caderas, rodillas, etc.)	☐	☐	☐
4.	Sentirse cansado o con poca energías	☐	☐	☐
5.	Problemas para quedarse o mantenerse dormido, o dormir demasiado	☐	☐	☐
6.	Dolores menstruales u otras molestias asociadas a la menstruación	☐	☐	☐
7.	Dolor o problemas durante las relaciones sexuales	☐	☐	☐
8.	Dolores de cabeza	☐	☐	☐
9.	Dolor torácico (zona del pecho)	☐	☐	☐
10.	Mareos	☐	☐	☐
11.	Desmayos	☐	☐	☐
12.	Palpitaciones o sentir el corazón acelerado	☐	☐	☐
13.	Falta de respiración	☐	☐	☐
14.	Estreñimiento, ir suelto de vientre o diarrea	☐	☐	☐
15.	Náuseas, gases o indigestión	☐	☐	☐

Puntuación del PHQ-15 ☐ = ____ + ____

B. En las 2 últimas semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido molesto por los siguientes problemas?		Nunca (0)	Varios días (1)	Más de la mitad de los días (2)	Casi todos los días (3)
1.	Sentirse nervioso, ansioso o irritable	☐	☐	☐	☐
2.	No ser capaz de detener o controlar la inquietud	☐	☐	☐	☐
3.	Sentirse muy inquieto por diferentes cosas	☐	☐	☐	☐
4.	Tener problemas para relajarse	☐	☐	☐	☐
5.	Estar tan inquieto que le resulta difícil estar sentado, quieto	☐	☐	☐	☐
6.	Enfadarse o irritarse con facilidad	☐	☐	☐	☐
7.	Estar asustado como si fuese a pasar algo terrible	☐	☐	☐	☐

Puntuación del GAD-7 ☐ = ____ + ____ + ____

C. Preguntas sobre crisis de ansiedad.

	NO	SÍ
a. En las 4 últimas semanas, ¿ha tenido crisis de ansiedad (sentir de repente miedo o pánico)?.....		
Si ha contestado «NO», pase a la pregunta E.	☐	☐
b. ¿Le había sucedido alguna vez?.....	☐	☐
c. ¿Algunas de las crisis son totalmente espontáneas, es decir, en situaciones en las que no esperaría estar nervioso o incómodo?.....	☐	☐
d. ¿Le molestan mucho esas crisis o le preocupa tener otra?.....	☐	☐
e. En la última crisis de ansiedad importante, ¿tuvo síntomas de falta de respiración, sudoración, corazón acelerado, palpitaciones o saltarse algún latido?.....	☐	☐

D. Durante las 2 últimas semanas, ¿con qué frecuencia le ha molestado cada uno de los siguientes problemas?

	Nunca (0)	Varios días (1)	Más de la mitad de los días (2)	Casi todos los días (3)
1. Tener poco interés o disfrutar poco haciendo cosas.....	☐	☐	☐	☐
2. Sentirse desanimado, deprimido, sin esperanza.....	☐	☐	☐	☐
3. Tener problemas para dormir (conciliar el sueño o mantenerlo) o tener más sueño de la cuenta.....	☐	☐	☐	☐
4. Sentirse cansado o con poca energía.....	☐	☐	☐	☐
5. Tener poco apetito o comer demasiado.....	☐	☐	☐	☐
6. Sentirse mal consigo mismo, o sentirse fracasado o decepcionado de sí mismo, o pensar que ha decepcionado a los que le rodean.....	☐	☐	☐	☐
7. Tener problemas para concentrarse, por ejemplo, leer el periódico o ver la televisión.....	☐	☐	☐	☐
8. Moverse o hablar tan lentamente que los demás lo han notado. O bien lo contrario, estar tan inquieto e intranquilo que ha estado moviéndose sin parar más de lo habitual.....	☐	☐	☐	☐
9. Tener pensamientos sobre que estaría mejor si se muriese o sobre hacerse daño a sí mismo de alguna manera.....	☐	☐	☐	☐

Puntuación del PHQ-9 ☐ = ____ + ____ + ____

E. Si marcó cualquier problema de este cuestionario, ¿cuánta dificultad le han acarreado esos problemas a la hora de trabajar, ocuparse de las tareas de la casa o relacionarse con otras personas?

Ninguna dificultad	Alguna dificultad	Muy difícil	Extremadamente difícil
☐	☐	☐	☐

Desarrollado por los Dres. Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke et al., con una beca educativa de Pfizer Inc. No se requiere autorización para reproducir, traducir, presentar ni distribuir. Disponible en http://www.phqscreeners.com/pdfs/05_PHQ-SADS/English.pdf

FIGURA 44.1 Cuestionario de salud del paciente: escalas de síntomas somáticos, de ansiedad y depresivos (PHQ-SADS).

Resulta sumamente importante realizar provocaciones ciegas, controladas con placebo, en vez de abiertas, en la evaluación de presuntas reacciones alimentarias psicógenas, debido a la naturaleza inespecífica y múltiple de estas quejas, lo sugestionables que son la mayoría de estos pacientes, y para evitar sesgos del paciente y el observador. También es importante realizar únicamente las pruebas que el médico considere necesarias de acuerdo con la anamnesis y la exploración física, ya que otros estudios quizás solo sirvan para reforzar la percepción del paciente de un problema orgánico y demorar

el tratamiento adecuado [92].

Aunque las PAODCCP son la prueba de referencia en el diagnóstico de alergia alimentaria y deberían realizarse siempre que sea posible, las provocaciones SCCP también pueden llevarse a cabo para confirmar síntomas neuropsicológicos asociados a la ingesta de alimentos, siempre que se sigan las directrices. La Scripps Clinic ha tenido una experiencia muy positiva con un protocolo de provocaciones SCCP, y ha encontrado que resulta muy eficaz en el estudio de pacientes con reacciones alimentarias psicógenas y para contrarrestar el sistema de creencias del paciente sobre la relación de causa y efecto entre exposición a la sustancia y comienzo de los síntomas. Hay cuatro elementos necesarios para lograr este tipo de provocación: 1) una sola sustancia (alimento/aditivo/compuesto, etc.); 2) que produzca una reacción constante (aunque sea totalmente subjetiva); 3) con una cantidad conocida, y 4) en un margen de tiempo determinado. Aunque nosotros anticipamos múltiples reacciones a las provocaciones con placebo y productos activos, hemos descubierto que bajo observación directa, en un entorno «de laboratorio», con múltiples provocaciones placebo diseminadas entre las activas, administrando siempre un placebo en primer y último lugar, y sin que el paciente conozca cuál será la provocación final, las reacciones ante cualquiera de las provocaciones son excepcionales.

La argumentación de los resultados negativos de las provocaciones debería incluir una explicación de que los síntomas del paciente podrían deberse a una asociación de «reflejo condicionado». Es posible que este tipo de asociación se haya establecido cuando el paciente notó síntomas que coincidieron con la presencia del compuesto sospechoso. Entonces, el paciente confundiría una asociación temporal entre exposición al compuesto y aparición de los síntomas con una asociación de causa y efecto.

Los episodios repetidos de exposición al compuesto seguidos de síntomas refuerzan esta asociación. Tras un período de tiempo suficiente, siempre que el paciente crea que ha estado expuesto al alimento o compuesto, se desencadenan los síntomas. Como mencionamos, no hay que decir al paciente que está «imaginando» o «produciendo» sus síntomas. Debemos informarle de que en realidad estaba sintiendo los síntomas, pero que estos no tenían como causa la exposición al compuesto sospechoso. La mayoría de los pacientes aceptarán la explicación de que no hay una etiología alérgica y de que no se encuentran alteraciones orgánicas graves en la evaluación, y se quedarán tranquilos.

Cuando el médico se plantee que carece de la experiencia necesaria para abordar trastornos psiquiátricos más graves o abordar aspectos psicosociales, sería apropiada la derivación a un psiquiatra con interés por los pacientes que se presentan con síntomas somáticos. La forma en que se realiza la derivación es esencial para el éxito del futuro tratamiento, porque los pacientes pueden ser renuentes o incluso hostiles a la idea de ver a un psiquiatra. Las derivaciones psiquiátricas manejadas de forma insensible suponen más estrés al paciente y pérdida de confianza en la medicina ortodoxa, que puede

llevarle a sustituirla por prácticas alternativas [94].

Es posible que los pacientes acepten mejor un tratamiento de base psicológica si se les recuerdan las complejas interacciones entre las influencias psicológicas, sociales y físicas, y si se aborda la contribución de los aspectos psicológicos a los síntomas [89].

Es importante una relación estrecha y comunicación entre el médico remitente y el psiquiatra responsable para mejorar la comunicación entre médicos y pacientes. Estos pacientes presentan dificultades especiales al alergólogo, y es tarea nuestra asesorarles con empatía y dirigirles hacia un tratamiento más adecuado y eficaz de su problema.

Bibliografía

1. American Psychiatric Association *DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edn Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
2. Pearson DJ. Psychologic and somatic interrelationships in allergy and pseudoallergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;1:351–359.
3. Stoudemire A, Fogel BS, Greenberg DB, eds. *Psychiatric Care of the Medical Patient*. New York: Oxford University Press; 2000:4–5.
4. Chia Y, Hamer M, Steptoe A. A bidirectional relationship between psychosocial factors and atopic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*. 2008;70:102–116.
5. Scott KM, Von Korff M, Ormel J, et al. Mental disorders among adults with asthma: results from the world mental health surveys. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007;29(2):123–133.
6. Patten SB, Williams JV. Self-reported allergies and their relationship to several axis I disorders in a community sample. *Int J Psychiatry Med*. 2007;37:11–22.
7. Flokstra-de Blok BM, Dubois AE, Vlieg-Boerstra BJ, et al. Health-related quality of life of food allergic patients: comparison with the general population and other diseases. *Allergy*. 2010;65:238–244.
8. Ostblom E, Egmar AC, Gardulf A, Lilja G, Wickman M. The impact of food hypersensitivity reported in 9-year-old children by their parents on health-related quality of life. *Allergy*. 2008;63:211–218.
9. Sicherer SH, Noone SA, Munoz-Furlong A. The impact of childhood food allergy on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87:461–464.
10. Marklund B, Ahlstedt S, Nordstrom G. Health-related quality of life in food hypersensitive school children and their families: parents' perceptions. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:48.
11. Avery NJ, King RM, Knight S, Hourihand JO. Assessment of quality of life in children with peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003;14:378–382.
12. Primeau MN, Kagan R, Joseph L, et al. The psychological burden of peanut allergy as perceived by adults with peanut allergy and parents of peanut allergic children. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:1135–1143.
13. King RM, Knibb RC, Hourihane JO. Impact of peanut allergy on quality of life, stress, and anxiety in the family. *Allergy*. 2009;64:461–468.
14. Bollinger ME, Dahlquist LM, Mudd K, et al. The impact of food allergy on the daily activities of children and their families. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:415–421.
15. Springston EG, Smith B, Shulruff J, et al. Variations in quality of life

among caregivers of food allergic children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:287–294.
16. van der Velde JL, Flosktra-de Blok BM, Dunngalvin A, Hourihane JO, Duiverman EJ, Dubois AE. Parents report better health-related quality of life for their food-allergic children than children themselves. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(10):1431–1439.
17. Sampson MA, Munoz-Furlong A, Sicherer SH. Risk-taking and coping strategies of adolescents and young adults with food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:1440–1445.
18. Resnick ES, Pieretti MM, Maloney J, et al. Development of a questionnaire to measure quality of life in adolescents with food allergy: the FAQL-teen. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:364–368.
19. van der Velde JL, Florkstra-de Blok BM, Hamp A, Knibb RC, Duiverman EJ, Dubois AE. Adolescent-parent disagreement on health-related quality of life of food-allergic adolescents: who makes the difference? *Allergy*. 2011;66(12):1580–1589.
20. Herbert LJ, Dahlquist M. Perceived history of anaphylaxis and parental overprotection, autonomy, anxiety, and depression in food allergic young adults. *J Clin Psychol Med Settings*. 2008;15:261–269.
21. Lyons AC, Forde EM. Food allergy in young adults: perceptions and psychological effects. *J Health Psychol*. 2004;9:497–504.
22. Lieberman JA, Weiss C, Furlong TJ, Sicherer M, Sicherer SH. Bullying among pediatric patients with food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:282–286.
23. Mandell D, Curtis R, Gold M, Hardie S. Anaphylaxis: how do you live with it? *Health Soc Work*. 2005;30:325–335.
24. Knibb RC, Ibrahim NF, Stiefel G, et al. The psychological impact of food diagnostic challenges to confirm the resolution of peanut or tree nut allergy. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(3):451–459.
25. Munoz-Furlong A. Daily coping strategies for patients and their families. *Pediatrics*. 2003;111:1654–1661.
26. Cummings AJ, Knibb RC, Erlewyn- Lajeunesse M, King RM, Roberts G, Lucas JS. Management of nut allergy influences quality of life and anxiety in children and their mothers. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:586–594.
27. Lieberman JA, Sicherer SH. Quality of life in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 11:236-242.
28. Cohen BL, Noone S, Munoz-Furlong A, Sicherer SH. Development of a questionnaire to measure quality of life in families with a child with food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1159–1163.
29. DunnGalvin A, Flokstra-de Blok BM, Burks AW, et al. Food Allergy QoL questionnaire for children aged 0-12 years: content, construct, and cross-cultural validity. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:977–986.
30. Flokstra-de Blok BMJ, DunnGalvin A, Ving-Boersta BJ, et al.

Development and validation of the self-administered Food Allergy Quality of Life Questionnaire for children. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:127–137.
31. Flokstra-de Blok BMJ, DunnGalvin A, Ving-Boersta BJ, et al. Development and validation of the self-administered Food Allergy Quality of Life Questionnaire for adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(1):139–144.
32. Flokstra-de Blok BM, DunnGalvin A, Ving-Boersta BJ, et al. Development and validation of the self-administered Food Allergy Quality of Life Questionnaire-Adult Form (FAQLQ-AF). *Allergy*. 2009;64:1209–1217.
33. Lebovidge JS, Timmons K, Rich C, et al. Evaluation of a group intervention for children with food allergy and their parents. *Ann Allergy Immunol*. 2008;101:165–170.
34. Clark AT, Ewan PW. Good prognosis, clinical features, and circumstances of peanut and tree nut reactions in children treated by a specialist allergy center. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:286–289.
35. Vargas PA, Sicherer SH, Christie L. Developing a food allergy curriculum for parents. *Ped Allergy Immunol*. 2011;22:575–582.
36. Monga S, Manassis K. Treating anxiety in children with life-threatening anaphylactic conditions. *J Am Acad Child Adolesc Psych*. 2006;45:1007–1010.
37. Cummings AJ, Knibb RC, King RM, Lucas JS. The psychosocial impact of food allergy and food hypersensitivity in children, adolescents and their families: a review. *Allergy*. 2010;65:933–945.
38. Manassis K. Managing anxiety related to anaphylaxis in childhood: a systematic review. *J Allergy*. 2012;2012:316296.
39. Crayton JW. Adverse reactions to food: relevance to psychiatric disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78:243–250.
40. Keller SE, Weiss JM, Schleifer SJ, et al. Suppression of immunity by stress: effects of a graded series of stressors on lymphocyte stimulation in the rat. *Science*. 1981;213:1397–1400.
41. Pearson DJ. Pseudo food allergy. *BMJ*. 1986;292:221–222.
42. Horton DJ, Sude WL, Kinsman RA, et al. Bronchoconstrictive suggestions in asthma: a role for airways hyperreactivity and emotions. *Am Rev Respir Dis*. 1978;117:1029–1038.
43. Graham DR, Wolf S, Wolff H. Changes in tissue sensitivity associated with varying life situations and emotions: their relevance to allergy. *J Allergy*. 1950;21:478–486.
44. Food intolerance and food aversion A joint report of the Royal College of Physicians and the British Nutrition Foundation. *J R Coll Physicians Lond*. 1984;18(2):83–123.
45. Atkins FM. A critical evaluation of clinical trials in adverse reactions to foods in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78:174–181.
46. Metcalfe DD, Sampson HA. Workshop on experimental methodology

for clinical studies of adverse reactions to foods and food additives. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86:421–442.
47. Coleman M. Autism: non-drug biologic treatments. In: Gilbert C, ed. *Diagnosis and Treatment of Autism*. New York: Plenum Press; 1989:219–235.
48. Sponheim E. Gluten-free diet in infantile autism. *A therapeutic trial. Tidsskr Nor Laegeforen*. 1991;111:704–707.
49. Renzoni E, Beltrami V, Sestani P, et al. Brief report: allergological evaluation of children with autism. *J Autism Dev Disord*. 1995;25:327–333.
50. Pavone L, Fiumara A, Bottaro G, et al. Autism and coeliac disease: failure to validate the hypothesis that a link might exist. *Biol Psychiatr*. 1997;42:72–75.
51. Ashwood P, Anthony A, Pellicer AA, et al. Intestinal lymphocyte populations in children with regressive autism: evidence for extensive mucosal immunopathology. *J Clin Immunol*. 2003;23:504–517.
52. Ashwood P, Anthony A, Torrente F, Wakefield AJ. Spontaneous mucosal lymphocyte cytokine profiles in children with autism and gastrointestinal symptoms: mucosal immune activation and reduced counter regulatory interleukin-10. *J Clin Immunol*. 2004;24:664–673.
53. Jyonouchi H, Geng L, Ruby A, Zimmerman-Bier B. Dysregulated innate immune responses in young children with autism spectrum disorders: their relationship to gastrointestinal symptoms and dietary intervention. *Neuropsychobiology*. 2005;51:77–85.
54. Buie T, Campbell DB, Fuchs III GJ, et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics*. 2010;125:S1–S18.
55. Millward C, Ferriter M, Calver S, Connel-Jones G. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2:CD003498.
56. Corrazza GR, Gasbarrini G. Coeliac disease in adults. *Bailiere Clin Gastroenterol*. 1995;9:329–350.
57. Smith DF, Gerdes LU. Meta-analysis on anxiety and depression in adult celiac disease. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125(3):189–193.
58. Hauser W, Janke KH, Klump B, Gregor M, Hinz A. Anxiety and depression in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet. *World J Gastroenterol*. 2010;16:2780–2787.
59. Addorato G, Stefanini GF, Capristo E, et al. Anxiety and depression in adult untreated celiac subjects and in patients affected by inflammatory bowel disease: a personality trait or a reactive illness? *Hepatogastroenterology*. 1996;43:1153–1157.
60. Hallert C, Astrom J, Sedvall G. Psychic disturbances in adult coeliac disease. III. Reduced central monoamine metabolism and signs of depression. *Scand J Gastroenterol*. 1982;17:25–28.

61. Pynnonen PA, Isometsa ET, Aronen ET, et al. Mental disorders in adolescents with celiac disease. *Psychosomatics*. 2004;45:325–335.
62. Hernanz A, Polanco I. Plasma precursor amino acids of central nervous system monoamines in children with coeliac disease. *Gut*. 1991;32:1478–1481.
63. Hallert C, Sedvall G. Improvement in central monoamine metabolism in adult coeliac patients starting a gluten-free diet. *Psychol Med*. 1983;13(2):267–271.
64. Pynnonen PA, Isometsa ET, Verkasalo MA, et al. Gluten-free diet may alleviate depressive and behavioural symptoms in adolescents with celiac disease: a follow-up case-series study. *BMC Psychiatry*. 2005;5:14.
65. West J, Loran RF, Hubbard RB, Card TR. Risk of schizophrenia in people with celiac disease, ulcerative colitis, and Crohn's disease: a general population-based study. *Alimen Pharmacol Ther*. 2006;23:71–74.
66. Rix KJ, Pearson DJ, Bentley SJ. A psychiatric study of patients with supposed food allergy. *Br J Psych*. 1984;145:121–126.
67. Woodruff R, Clayton P, Guze S. Hysteria-studies of diagnosis, outcome, and prevalence. *J Am Med Assoc*. 1971;215:425–428.
68. Vatn MH, Grimstad IA, Thorsen L, et al. Adverse reactions to food: assessment by double-blind placebo-controlled food challenge and clinical, psychosomatic and immunological analysis. *Digestion*. 1995;56:419–426.
69. Knibb RC, Armstrong A, Booth DA, et al. Psychological characteristics of people with perceived food intolerance in a community sample. *J Psychosom Res*. 1999;57:545–554.
70. Bell IR, Schartz GE, Peterson JM, Amend D. Symptom and personality profiles of young adults from a college student population with self-reported illness from foods and chemicals. *J Am Coll Nutr*. 1993;12:693–702.
71. Bell IR, Schwartz GE, Amend D, et al. Sensitization to early life stress and response to chemical odors in older adults. *Biol Psychiatr*. 1994;35:857–863.
72. Ross GH. Clinical characteristics of chemical sensitivity: an illustrative case history of asthma and MCS. *Environ Health Perspect*. 1997;105:437–441.
73. Sparks PJ. Idiopathic environmental intolerances: overview. *Occup Med*. 2000;15:497–695.
74. Green MA. "Allergic to everything": 20th century syndrome. *J Am Med Assoc*. 1985;253:842.
75. Brodsky CM. "Allergic to everything": a medical subculture. *Psychosomatics*. 1983;24:731–742.
76. Terr AI. Clinical ecology in the workplace. *J Occup Med*. 1989;31:257–261.

77. Black DW, Rathe A, Goldstein RB. J Am Med Assoc. *Environmental illness: a controlled study of 26 subjects with "20th century disease" J Am Med Assoc*. 1990;204:3166–3170.
78. Bailer J, Witthoft M, Paul C, et al. Evidence for overlap between idiopathic environmental intolerance and somatoform disorders. *Psychosom Med*. 2005;67:921–929.
79. Simon G, Daniell W, Stockbridge H, et al. Immonologic, psychological and neuropsychological factors in multiple chemical sensitivity: a controlled study. *Ann Intern Med*. 1993;119:97–103.
80. Black DW, Rathe A, Golstein RB. Environmental illness: a controlled study of 26 subjects with "20th century disease". *J Am Med Assoc*. 1990;264:3166–3170.
81. Dietel A, Jordan L, Muhlinghaus T, et al. Psychiatric disorders of environmental outpatients—results of the standardized psychiatric interview (CIDI) from the German multi-center study on Multiple Chemical Sensitivity (MCS). *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2006;56:162–171.
82. Papo D, Eberlein-Konig B, Berresheim HW, et al. Chemosensory function and psychological profile in patients with multiple chemical sensitivity: comparison with odor-sensitive and asymptomatic controls. *J Psychosom Res*. 2006;60:199–209.
83. Binkley KE, Kutcher S. Panic response to sodium lactate infusion in patients with multiple chemical sensitivity syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:570–574.
84. Poonal N, Antony MM, Binkley KE, et al. Carbon dioxide inhalation challenges in idiopathcic environmental intolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:358–363.
85. Leznoff A. Provocative challenges in patients with multiple chemical sensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:438–442.
86. Binkley K, King N, Poonal N, et al. Idiopathic environmental intolerance: increased prevalence of panic disorder-associated cholecystokinin B receptor allele 7. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:887–890.
87. Young E, Patel S, Stoneham M, et al. The prevalence of reaction to food additives in a survey population. *J Coll Phys*. 1987;721:214–247.
88. Young E, Stoneham MD, Petruckevitch A, et al. A population study of food intolerance. *Lancet*. 1994;343:1127–1130.
89. Howard LM, Wessely S. Psychiatry in the allergy clinic: the nature and management of patients with non-allergic symptoms. *Clin Exp Allergy*. 1995;25:503–514.
90. Bass C, Benjamin S. The management of chronic somatisation. *Br J Psychiatr*. 1993;162:472–480.
91. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Lowe B. The patient health questionnaire somatic, anxiety, and depressive symptom scales: a systematic review. *Gen Hosp Psych*. 2010;32:345–359.

92. Buchwald A, Rudick Davis D. The symptoms of major depression. *J Abn Psychol*. 1993;102:197–205.
93. Cohen BL, Noone S, Munoz-Furlong A, Sicherer SH. Development of a questionnaire to measure quality of life in families with a child with food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1159–1163.
94. Coleman MT, Newton KS. Supporting self-management in patients with chronic illness. *Am Fam Phy*. 2005;72:1503–1510.

45

Alimentos y enfermedades reumatológicas

Lisa K. Stamp[1]

Leslie G. Cleland[2]

[1] *Department of Medicine, University of Otago, Christchurch, New Zealand*
[2] *Rheumatology Unit, Royal Adelaide Hospital, Adelaida, Australia*

Conceptos clave

- Apenas hay indicios convincentes de que la AR se produzca como resultado de alergias alimentarias.
- Los pacientes con AR asocian con frecuencia ciertos alimentos a síntomas articulares más agudos, aunque en muchos casos esto no se confirma en evaluaciones formales.
- Es posible que algunos pacientes con AR logren un mejor control de la enfermedad con la eliminación de ciertos alimentos de la dieta.
- Deben evitarse los períodos prolongados de ayuno y las dietas hipocalóricas por sus posibles consecuencias adversas.
- En pacientes con AR, la administración a largo plazo de complementos dietéticos de ácidos grasos n-3 se asocia con mejoras en la actividad de la enfermedad cuando se combina con un tratamiento a base de FARME.

Introducción

Los alimentos se han relacionado con síntomas articulares de tres formas. En primer lugar, la alergia alimentaria primaria puede asociarse con artralgia (dolor articular) autolimitada y/o artritis (inflamación de una articulación) aparte de las demás manifestaciones de alergia tales como urticaria [1]. Segundo, una artritis reactiva en ocasiones está asociada con una infección digestiva previa causada por comer alimentos contaminados. Tercero, los pacientes con artritis inflamatoria primaria a menudo refieren un nexo entre determinados alimentos y síntomas articulares. El nexo causal entre dieta y artritis inflamatoria alcanza su máxima solidez en la gota [2]. Sin embargo, los pacientes con otras formas de artritis inflamatoria, artritis reumatoide (AR) por ejemplo, solo a veces reseñan asociaciones entre sus síntomas y su alimentación. La frecuencia de aparición de AR como consecuencia de una alergia alimentaria probada es incierta. A pesar de todo, ciertos alimentos parecen ejercer un impacto significativo en la actividad de la enfermedad para algunas personas con AR y la eliminación de alimentos específicos podría ser útil en ciertos pacientes. No obstante, no hay un modo fácil de predecir quién responderá a las estrategias de evitación dietética. Hay indicios más sólidos sobre los beneficios de los suplementos dietéticos de ácidos grasos ω-3 en la AR. El objeto de este capítulo es la relación entre alimentos y AR.

Artritis reumatoide

La AR es una enfermedad crónica que afecta al 1-2% de la población general. Su característica distintiva es la inflamación de la membrana sinovial de las articulaciones. En las primeras etapas de la enfermedad, la inflamación causa dolor, tumefacción y rigidez de las articulaciones. Con el tiempo, las articulaciones se lesionan, con erosión del hueso y del cartílago ocasionada por el tejido sinovial inflamado, que provoca deformidades articulares y deterioro funcional.

Los criterios de clasificación de la enfermedad en la AR se basan en el patrón de afectación articular, la presencia de factor reumatoide (FR) y anticuerpos contra el péptido citrulinado cíclico (CCP) y elevación de los marcadores de inflamación (p. ej., proteína C reactiva [CRP] y velocidad de sedimentación globular [VSG]).

Los objetivos terapéuticos en la AR son reducción de los síntomas, prevención del daño articular y preservación de la función. Los tratamientos farmacológicos, que son los fundamentales, pueden clasificarse en tres grandes grupos:

1. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que actúan rápidamente reduciendo el dolor pero carecen de efectos beneficiosos sobre la progresión a largo plazo de la enfermedad.
2. Corticoides, que controlan rápidamente la inflamación y tal vez reduzcan la erosión articular pero se asocian con muchos efectos indeseables.
3. Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) (p. ej., metotrexato, bloqueantes del factor de necrosis tumoral), que no tienen efectos analgésicos directos pero reducen la actividad de la enfermedad, previniendo así la destrucción articular y mejorando el pronóstico funcional.

Además de estos tratamientos habituales, los pacientes a menudo solicitan información sobre terapias alternativas o complementarias, incluidos tratamientos dietéticos para su enfermedad. Hasta el 75% de los pacientes con AR creen que los alimentos influyen en los síntomas, y se ha descrito que el 50% pone en práctica manipulaciones dietéticas en un intento de controlar sus síntomas [3]. Por el contrario, solo un número relativamente pequeño de médicos consideraría la dieta un elemento etiológico en la AR o con una función significativa en su tratamiento.

Dieta en la etiología de la artritis reumatoide

Se ha demostrado que varios factores genéticos predisponen a la AR. Como la herencia queda muy por debajo del 100%, necesariamente los factores ambientales contribuirán de forma significativa a la etiología. Se ha descrito un menor riesgo de desarrollar AR con el consumo elevado de pescado, alimento rico en ácidos grasos ω-3 [4]. El consumo de β-criptoxantina (carotenoide presente en frutas, verduras y hortalizas) también se ha asociado a un riesgo más bajo de AR [5]. Algunos estudios, aunque no todos, han reseñado un aumento del riesgo de desarrollar AR con el consumo elevado de carne roja [6-8] y cafeína [9-11].

Los indicios a favor de la aparición de una enfermedad de tipo AR como resultado de alergias alimentarias son escasos. Panush describió dos pacientes que desarrollaron signos subjetivos y objetivos de artritis inflamatoria palindrómica no erosiva sin FR tras la exposición a gambas y nitritos [12].

Genética en la etiología de la artritis reumatoide: posibles interacciones con alimentos

Los estudios de gemelos son una forma de valorar el alcance relativo de la contribución de factores genéticos y ambientales en enfermedades multifactoriales. En la AR, la tasa de concordancia descrita para gemelos monocigóticos es 12% [13] y 15% [14]. Los análisis genéticos cuantitativos con datos de ambas cohortes han demostrado que la «heredabilidad» o grado en que la susceptibilidad a la AR se explica por la variación genética de la población se acerca al 60% [15].

Los alelos de clase II del antígeno leucocítico humano (HLA) son uno de los contribuyentes genéticos más importantes a la AR. Los antígenos HLA son moléculas de superficie de la membrana que resultan esenciales para la inmunidad específica gracias a su capacidad de presentar fragmentos de péptidos que han sido procesados por las células presentadoras de antígenos (CPA). Las moléculas HLA-DR se expresan abundantemente en las CPA. Presentan péptidos derivados de antígenos endógenos y exógenos a linfocitos T CD4+. Las asociaciones alélicas más sólidas en la AR son con subtipos de HLA-DR4 y HLA-DR1, especialmente HLA-DR*0401, -*0404 y -*0101. Estas especificidades del HLA-DR están determinadas por el *locus* HLA-DRβ1 y tienen una secuencia de aminoácidos conservada en la tercera región hipervariable de la cadena DRβ, conocida como «epítopo compartido». Se cree que esta porción de «epítopo compartido» es la que confiere el riesgo de AR [16]. La característica canónica del epítopo compartido es un bolsillo de carga positiva con aminoácidos de carga neutra y positiva en otras partes del canal. Esta configuración es favorable para la presentación de fragmentos peptídicos con carga negativa en las zonas adecuadas. El «epítopo compartido» supone un posible mecanismo por el que una persona podría heredar la susceptibilidad a la AR. Según este planteamiento, cuando una persona predispuesta se encuentra con un antígeno potencialmente patogénico en el contexto inmunitario apropiado (con moléculas coestimuladoras endógenas y exógenas señalizando un contexto de «peligro»), podría producirse una respuesta inmunitaria patogénica dirigida contra antígenos exógenos, endógenos o ambos. Desde la perspectiva de un posible componente alérgico en la AR, hay que destacar que los alelos HLA-DR4 se han asociado con atopia. Aunque los alimentos son una fuente abundante de antígenos exógenos, la presentación de péptidos en los tejidos inmunitarios especializados de la mucosa intestinal provoca por lo general tolerancia inmunitaria en vez de respuesta porque típicamente faltan las «señales de peligro» que promueven esta última.

Alergia/intolerancia alimentaria en la artritis reumatoide

Varias descripciones de casos relacionan la gravedad de los síntomas de la AR con ciertos alimentos (tabla 45.1). En todos esos trabajos, los pacientes respondieron con una mejora de los síntomas artríticos al eliminar el alimento responsable de la dieta. Van der Laar et al. describieron a dos pacientes con AR que presentaban altas concentraciones séricas de IgE frente a varios alimentos, que disminuyeron tras su eliminación de la dieta. Esto se acompañó de una mejoría en los síntomas clínicos y una reducción de los mastocitos de la membrana sinovial y el intestino delgado proximal [25]. Liden et al. encontraron que 64 de 241 pacientes con AR referían intolerancia alimentaria, especialmente a la proteína de la leche de vaca, la carne y el gluten del trigo. Los síntomas articulares y musculares eran los segundos más asociados con intolerancia alimentaria, con aparición en el 35%. A pesar de esto, no había asociación entre reactividad de la mucosa rectal a la proteína de leche de vaca o gluten y efectos adversos referidos ante estos alimentos [26]. Aunque algunos pacientes describen agravamiento de los síntomas relacionado con alimentos, con frecuencia esta aseveración no se sustancia en evaluaciones más formales [12].

Tabla 45.1

Descripciones de alergia/intolerancia alimentaria en la artritis reumatoide.

Resumen del caso	Alérgeno	Efecto de la eliminación del presunto alérgeno alimentario de la dieta	Efecto de la reintroducción del presunto alérgeno alimentario en la dieta	Referencia bibliográfica
AR con FR positivo, manifestaciones extraarticulares, ↑ VSG, ↑ IgE	Cereales (PIE positiva)	Remisión	Recidiva de los síntomas	[17]
AR erosiva con FR negativo, 11 años de evolución	Leche y queso	Mejoría significativa con ↓ VSG, permitió suspender la prednisona	Recidiva de los síntomas a las 24 h de la reintroducción de productos lácteos Los anticuerpos IgE contra leche y queso se volvieron positivos en la reprovocación	[18]
AR activa, 35 años de evolución	Maíz	Mejoría, ↓ VSG, permitió suspender los FARME	Recidiva de los síntomas	[19]
Artritis de codo y tenosinovitis con FR negativo	Leche (RAST positiva a leche de vaca)	Mejoría	Recidiva de los síntomas	[20]
Espondilitis	Leche y trigo (IgE específica sérica positiva para leche y trigo)	Mejoría notable	Recidiva de los síntomas	[20]
Artritis inflamatoria con FR positivo	Leche (↑ anticuerpos IgG antileche)	Mejoría	Las provocaciones con leche causaron empeoramiento de los síntomas	[21]
AR juvenil, 6 años de evolución, con FR negativo	Leche de vaca (intolerancia a la lactosa) (Anticuerpos IgG e IgM antileche)	Mejoría notable	Las múltiples provocaciones causaron recidiva de los síntomas	[22]
Forma monoartrítica de la artritis juvenil crónica, ANA negativos	Leche	Mejoría, pero no resolución	Tumefacción de la articulación afectada tras la provocación con leche A los 2 años el paciente estaba asintomático y toleraba la leche	[23]
AR de 8 años de evolución	Productos animales	Mejoría	Tumefacción y dolor de las articulaciones afectadas	[24]

ANA, anticuerpos antinucleares; FR, factor reumatoide; VSG, velocidad de sedimentación globular.

El concepto de alergia/intolerancia alimentaria en la AR ha llevado a estudios que analizan los efectos de la manipulación dietética sobre la actividad de la enfermedad en la AR. La manipulación dietética puede dividirse en dos grupos: dietas de exclusión en las que se eliminan aquellos alimentos que se cree que aumentan los síntomas y dietas con suplementos en las que se añaden alimentos que mejoran los síntomas. En la AR las dietas de exclusión solo han demostrado tener cierta utilidad en pacientes individuales. Por el contrario, la adición de ácidos grasos ω-3 a la dieta ha demostrado beneficiar a grupos de pacientes en estudios aleatorizados controlados. En esta sección revisaremos los datos científicos a favor de las dietas de

exclusión en la AR.

Dietas elementales

Las dietas elementales están diseñadas para aportar alimentos en sus formas más simples (p. ej., proteínas en forma de aminoácidos, hidratos de carbono como glucosa o pequeños glúcidos, grasas con triglicéridos de cadena intermedia). Se cree que esas dietas son hipoalérgenas y, por tanto, suponen un medio de determinar si la alergia/intolerancia alimentaria está implicada en la AR. En un estudio prospectivo, doble ciego y controlado de 20 pacientes con AR activa, los pacientes recibieron durante 3 semanas una dieta elemental o bien una dieta control compuesta por una sopa bien mezclada y homogeneizada que contenía leche, carne, maíz y trigo. En la cuarta semana del estudio todos los pacientes volvían a su dieta normal. Aunque 3 de 10 pacientes del grupo elemental y 2 de los 7 del grupo control mejoraron, globalmente no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos [27]. En un estudio de mayor tamaño, compararon una dieta peptídica elemental artificial con otra normal durante 4 semanas en 30 pacientes. Aunque sí hubo mejorías en el dolor y las puntuaciones del cuestionario de valoración de la salud (HAQ) a las 4 semanas, esos cambios no se mantenían a los 3 meses [28]. Se han descrito hallazgos similares con mejoría de pacientes individuales, especialmente en los aspectos más subjetivos de la enfermedad [29].

Aunque ciertos pacientes podrían beneficiarse de esas dietas elementales, no hay indicios suficientes para respaldar su uso habitual en la AR. Además, los beneficios parecen durar poco una vez que los pacientes vuelven a la dieta normal y el mantenimiento a largo plazo de las dietas elementales es muy cuestionable.

Dietas de eliminación

Las dietas de eliminación retiran alimentos considerados alérgenos o «artritógenos» en el caso de la AR. Deben mantenerse durante al menos 3 semanas y habitualmente se siguen de la reintroducción gradual de los alimentos potencialmente perjudiciales. Esa dieta de prueba se considera positiva si la eliminación de los alimentos potencialmente alérgenos de la dieta dan lugar a mejoría clínica con un empeoramiento posterior tras la reintroducción. No obstante, esos estudios son habitualmente simple ciegos, ya que los pacientes saben lo que consumen y la provocación alimentaria doble ciega controlada con placebo es la única prueba validada para el diagnóstico de alergia/intolerancia alimentaria.

Al igual que sucede con las dietas elementales, se ha descrito que las dietas de eliminación tienen ciertos beneficios en algunos pacientes con AR. Una de esas dietas, la Dong, contiene poca carne, y pescado y pollo solo de forma ocasional, carece de hierbas o especias, productos lácteos, aditivos y

conservantes, y no permite el alcohol. La dieta Dong fue creada por el Dr. Dong tras su experiencia personal de remisión de la artritis con ella y se hizo muy popular entre los pacientes [30]. Sin embargo, un estudio doble ciego controlado de la dieta Dong durante 10 semanas en 33 pacientes con AR no mostró beneficios globales, aunque 2 de 11 pacientes sí mejoraron con esta dieta y empeoraron posteriormente al volver a la dieta normal [31].

Con el fin de lograr una dieta incluso más restrictiva, van der Laar et al. usaron alimentos artificiales para eliminar alérgenos potenciales de la dieta. Durante 4 semanas, 94 pacientes con AR consumieron su dieta normal, y a continuación fueron asignados a una dieta «sin alérgenos» (carente de todos los alimentos potencialmente alérgenos, aditivos y conservantes) o «con alérgenos restringidos» (contenía proteínas de leche y colorantes azoicos amarillos) durante otras 4 semanas, seguidas del retorno a la dieta normal las últimas 4 semanas del estudio. De los 94 pacientes, 78 completaron el estudio, y aunque sí hubo mejorías subjetivas en ambos grupos, no se encontraron diferencias entre las dos dietas [32].

La retirada o interrupción del tratamiento con FARME para estudiar los efectos de las manipulaciones dietéticas ya no se consideraría ética. El tratamiento en el siglo xxi es mucho más intensivo que hace tan solo 10 años, por lo que habrá pocos pacientes con AR que no estén recibiendo FARME o no los necesiten. Sin embargo, a principios de los años ochenta, Darlington et al. examinaron los efectos de una dieta de eliminación en 53 pacientes con AR que no recibían FARME [33]. En la primera semana del estudio los pacientes solo podían consumir alimentos considerados muy improbables como causantes de síntomas. En las 5 semanas siguientes se reintrodujeron gradualmente alimentos considerados más probables, como cereales. Durante el estudio se observaron mejorías significativas en dolor, número de articulaciones tumefactas y VSG. Curiosamente, 9 de 10 pacientes con antecedentes familiares de atopia tuvieron una buena respuesta a la dieta, comparados con 24 de 34 sin esos antecedentes familiares ($p < 0,05$) [33]. Aunque estos resultados son alentadores, los pacientes que no precisan FARME probablemente tengan una enfermedad más leve, y es posible que los resultados de los estudios dietéticos con estos pacientes no sean generalizables a otros con una enfermedad más activa o grave.

El cumplimiento de esas dietas tan restrictivas puede ser problemático, especialmente a largo plazo. En un estudio dietético de pacientes con AR solo el 52% de los participantes completaron el estudio, y únicamente 3 de 27 siguieron la dieta durante 10 meses [34].

Estos trabajos demuestran que algunos pacientes pueden responder a la manipulación alimentaria y que el cumplimiento del tratamiento dietético es un factor limitante importante en muchos casos. Cabe esperar que la determinación de una dieta adecuada para una persona conlleve mejoría clínica y mayor cumplimiento. Las pruebas intraepidérmicas (PIE) de posibles alérgenos son una forma de determinar si existe alergia. En un intento de «individualizar» las manipulaciones dietéticas, Karatay et al.

estudiaron a 20 pacientes con AR que presentaron una PIE positiva para al menos un alimento y 20 pacientes con AR y PIE negativas. Todos los pacientes estaban en situación de inactividad clínica de la enfermedad al comienzo del estudio. Los pacientes siguieron una dieta de eliminación durante 12 días en la que evitaban los alimentos alérgenos más frecuentes. Esta se seguía de una «fase de provocación» de 12 días, cuando se añadían alimentos con PIE positiva y, por último, la fase de «reeliminación» durante otros 12 días, en la que se retiraban los alimentos con PIE positiva. En el grupo con PIE negativas se añadían en cantidades crecientes maíz, descrito como alimento alérgeno frecuente en la AR, y arroz, que no se considera alérgeno. Al final de la fase de provocación, el número de articulaciones tumefactas y dolorosas, el dolor, la rigidez matutina, la VSG y la CRP aumentaron significativamente en el grupo con PIE positivas. En el grupo con PIE negativas solo se incrementaron el dolor y la valoración global del paciente durante la «fase de provocación». Este aumento de actividad de la enfermedad se observó en el 72% de los pacientes con PIE positivas, comparado con el 17% de aquellos con PIE negativas durante la «fase de provocación», y continuó en todos los pacientes excepto en uno en la fase de «reeliminación» [35]. Los autores concluyeron que la alergia alimentaria podría ser un factor desencadenante en la AR y que una dieta de evitación individualizada tal vez resulte útil en algunos pacientes. Es posible que las PIE no sean prácticas para muchos pacientes; así pues, en aquellos que creen que la artritis se debe a un alimento concreto o empeora por este deben realizarse mediciones objetivas de actividad de la enfermedad antes y después de una o más tandas de eliminación del presunto «alérgeno alimentario». Entonces, médico y paciente podrán utilizar los datos científicos resultantes para determinar si es necesaria la evitación a largo plazo del «alérgeno alimentario».

Dietas vegetarianas y veganas

Las dietas veganas y vegetarianas han sido objeto de varios estudios en pacientes con AR. En el de mayor tamaño, 66 pacientes con AR activa fueron aleatorizados a recibir una dieta vegana sin gluten o bien una dieta equilibrada no vegetariana durante 12 meses. Solo el 58% del grupo con dieta vegana y el 89% del control completaron al menos 9 meses del estudio. A los 12 meses, el 41% del grupo vegano y el 4% del control alcanzaron una respuesta ACR20. La progresión radiográfica fue similar en ambos grupos. En los pacientes con la dieta del estudio que lograron la respuesta ACR20 se observó una reducción significativa en los anticuerpos séricos IgG antigliadina e IgG-β-lactoglobulina. Los autores plantean que en los beneficios clínicos observados podría estar implicada una menor respuesta inmunitaria a antígenos alimentarios exógenos [36].

Otros estudios de dietas vegetarianas/veganas han estado precedidos de un período de ayuno. En un estudio prospectivo simple ciego de 13 meses, 27

pacientes con AR activa fueron aleatorizados a un período de ayuno de 7-10 días seguido de la reintroducción gradual de alimentos, que se eliminaban si provocaban empeoramiento de los síntomas. En los 3,5 primeros meses se permitió una dieta vegana sin gluten, con la introducción posterior de productos lácteos y gluten. El grupo control, de 26 pacientes equiparables con AR activa, continuó con su dieta normal. En el grupo con dieta se observaron mejorías incluso en 1 mes, con reducción significativa del número de articulaciones dolorosas y tumefactas, duración de la rigidez matutina, VSG y CRP. Las mejorías se mantuvieron durante todo el estudio [37]. Hay que destacar que el 37% de los pacientes del grupo con dieta y el 35% de los controles abandonaron el estudio. La causa del abandono fue un rebrote de la enfermedad en 4 de los 10 pacientes del grupo con dieta y 7 de 9 del control, mientras que un paciente del grupo con dieta fue incapaz de tolerar esta. Es importante mencionar que algunos pacientes estaban tomando aceite de hígado de bacalao antes y durante el estudio, aunque no se reseña el número exacto ni las dosis. Como comentaremos posteriormente, el aceite de hígado de bacalao es rico en ácidos grasos ω-3, que han demostrado ser útiles en pacientes con AR. En los participantes que tomaban el suplemento de aceite de hígado de bacalao es posible que el cambio en la dieta produjera una alteración más significativa en el cociente de ácidos grasos dietéticos ω-3/ω-6, a favor de los ω-3, menos inflamatorios, contribuyendo así como mínimo a algunos de los beneficios observados. De los 27 pacientes del grupo con dieta que identificaron alimentos agravantes de los síntomas se evaluó con más profundidad a 10. De estos 10 pacientes, 8 fueron clasificados como respondedores y 2, no respondedores al régimen dietético. Sin embargo, en 9 de los 10 no se observaron anticuerpos asociados a los alimentos sospechosos. Solo un paciente que sospechaba que la carne empeoraba los síntomas de artritis presentó concentraciones elevadas de anticuerpos IgM anti-BSA, que después se redujeron espectacularmente durante el período del estudio en paralelo a un descenso en la actividad de la enfermedad [38].

Se ha propuesto que la dieta vegana, también pobre en todo tipo de grasas, es más probable que resulte útil a los pacientes con AR. En un estudio no controlado, 24 pacientes con AR activa siguieron esa dieta durante 4 semanas. El cumplimiento fue correcto y se observaron mejorías en el número de articulaciones dolorosas y tumefactas, así como en los índices de dolor. Sin embargo, la duración de la rigidez matutina no disminuyó, tampoco la VSG ni la CRP [39]. Son necesarios más estudios doble ciegos a más largo plazo con esta dieta.

Globalmente, las dietas vegetarianas/veganas pueden ser útiles en algunos pacientes con AR. No obstante, las dietas restrictivas resultan problemáticas en cuanto al cumplimiento y actualmente no hay forma de predecir qué pacientes responderán.

Ayuno

Algunos estudios de dietas vegetarianas/veganas están precedidos por ayuno total y subtotal. En la mayoría de los casos se observaron mejorías durante el período de ayuno que desaparecieron rápidamente al reintroducir la alimentación [37,40-42]. Los pacientes con AR suelen perder peso en los episodios de enfermedad activa. Sin embargo, incluso aquellos pacientes con enfermedad bien controlada tienen un índice de masa corporal más bajo que controles sanos [43]. Caquexia reumatoide es el término usado para describir la intensa pérdida de masa celular del organismo que puede producirse [44] a pesar de una ingesta adecuada de proteínas y calorías y se asocia con mayor gasto energético en reposo y catabolismo proteico, así como menor actividad física. Las dietas que restringen la ingesta de proteínas y calorías pueden empeorar aún más esta pérdida de masa celular del organismo y deben evitarse. Así pues, el ayuno, que solo se mantiene durante períodos cortos, quizás sea perjudicial. Como los beneficios del ayuno son discretos y muy poco duraderos comparado con la naturaleza crónica de la AR, el ayuno no es una estrategia práctica en el tratamiento de la AR.

Posibles mecanismos de intolerancia/alergia alimentaria en la artritis reumatoide

Se han propuesto varios mecanismos posibles en aquellos pacientes que responden a la eliminación de alérgenos alimentarios sospechosos.

Enfermedad y factores psicológicos

Los pacientes que están dispuestos a participar en estudios dietéticos, especialmente con dietas que constan de ayuno o son muy restrictivas, podrían diferir de la población global con AR. Se describió que los participantes en un estudio de ayuno/dieta vegetariana creían más en los tratamientos «alternativos» y menos en los tratamientos médicos «estándar» que los no respondedores, tenían una mayor capacidad percibida de controlar su propia salud y una menor percepción de que el azar afectaba a su salud y a su respuesta al tratamiento que los que no participaron en el estudio. Además, los participantes que respondieron a la dieta creían menos en el tratamiento médico habitual que los no respondedores [45]. Aunque estos datos apuntan a la implicación de factores psicológicos, no sería de esperar que las mejorías clínicas duraran tanto tiempo (12 meses) si estos fueran la única explicación.

Se ha descrito que los pacientes dispuestos a tomar parte en estudios dietéticos presentan menor duración de la enfermedad y menos tratamiento con corticoides y FARME, lo que indica que la enfermedad es más leve, comparado con un grupo de no participantes en estudios [45].

Pérdida de peso

En la mayoría de los estudios dietéticos de la AR se ha observado pérdida de peso a pesar de que los protocolos de dietas intentaban ser isocalóricos. Por lo general, la pérdida de peso no se ha asociado por sí misma con un mejor control de la enfermedad [33,37]. No obstante, sí se han descrito asociaciones significativas entre descenso del índice de masa corporal y reducción del número de articulaciones tumefactas [46] y pérdida de peso y mayor fuerza de prensión [29]. Los análisis de datos procedentes de tres estudios con dietas lactovegetariana, vegana o mediterránea indican que la pérdida de peso por sí misma contribuye a las mejorías observadas en el control de la enfermedad [47].

Alteraciones de las citocinas proinflamatorias

Varias citocinas proinflamatorias, como interleucina (IL)-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF) son importantes en la inflamación y destrucción tisular observadas en la AR. Se ha observado una reducción significativa de la IL-6, junto a un descenso de la VSG y la CRP tras 7 días de ayuno en 10 pacientes con AR [48].

Los tratamientos biológicos que bloquean la actividad de TNF o IL-1β han demostrado que reducen la actividad de la enfermedad y previenen el daño articular en la AR [49,50]. En pacientes con AR a los que se administraron alimentos que habían resultado previamente en PIE positivas, las concentraciones séricas de TNF e IL-1β aumentaron junto a un incremento en la actividad de la enfermedad clínica [51], indicativo de que la alergia alimentaria podría ser un factor desencadenante más que causal en la AR.

Cambios en la composición de los ácidos grasos dietéticos

Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) de la dieta son sometidos a un remodelado e incorporados a los fosfolípidos de las membranas celulares. Los PUFA C20 son liberados de la membrana celular por la fosfolipasa A_2 y pueden metabolizarse a mediadores lipídicos inflamatorios conocidos como eicosanoides (prostaglandinas [PG] y leucotrienos [LT]). El ácido graso ω-6 ácido linoleico (LA) se convierte en ácido araquidónico (AA), precursor de los eicosanoides proinflamatorios PGE_2, PGI_2, tromboxano (TX)A_2 y (LT)B_4 (fig. 45.1). Por el contrario, el ácido graso ω-3 α-linoleico (ALA) puede convertirse de forma limitada en ácido eicosapentanoico (EPA). El EPA es un inhibidor a nivel de sustrato del metabolismo del AA en eicosanoides, y el propio EPA puede transformarse en las 3 familias de eicosanoides (PGE_3, TXA_3, PGI_3, LTB_5) que son por lo general menos inflamatorios que los eicosanoides derivados del AA (v. fig. 45.1). La conversión limitada de ALA en EPA con las dietas occidentales ha conducido al uso de suplementos dietéticos de aceites de pescado ricos en EPA como una forma de lograr efectos antiinflamatorios. Por tanto, los cambios en los ácidos grasos dietéticos podría modular la expresión de enfermedad inflamatoria (como describiremos posteriormente en la sección sobre ácidos grasos ω-3).

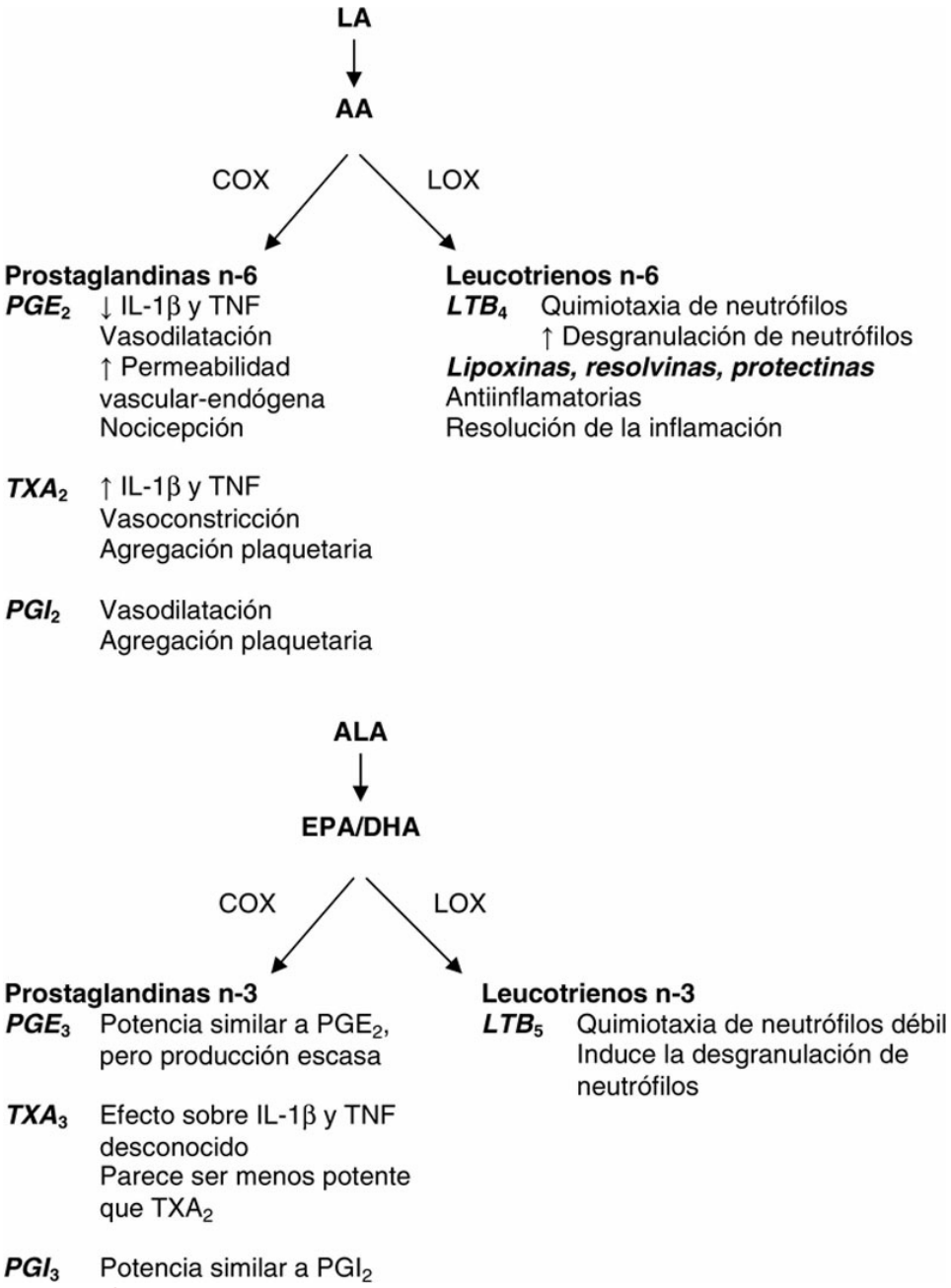


FIGURA 45.1 Metabolismo del ácido linoleico y el ácido α-linoleico.

Tras 1 semana de ayuno, se ha demostrado que la proporción relativa de AA y EPA aumenta en suero y plaquetas. Aunque el incremento de AA y EPA era discreto en los neutrófilos, se produjo una reducción de la liberación de LTB_4 en neutrófilos estimulados *ex vivo* [41]. Si bien se ha demostrado que la concentración plasmática de AA disminuye en pacientes con dietas veganas, las cifras volvieron a los valores basales cuando la dieta pasó a lactovegetariana. Por el contrario, el EPA se redujo con ambas dietas, vegana y lactovegetariana [52]. No obstante, las concentraciones de ácidos grasos no resultaron diferentes entre los respondedores y no respondedores a la dieta, lo que apunta a que otros mecanismos deben ser los responsables de los beneficios observados con esas dietas [52].

Alteraciones en la flora microbiana intestinal

El intestino es una fuente rica en microbios y el equilibrio de los microbios presentes contribuye a la salud global de la persona. Se cree que los cambios de la flora microbiana intestinal contribuyen a muchas enfermedades crónicas [53]. Los pacientes con AR tienen una tasa mayor de portador de *Clostridium perfringens* comparado con controles sanos y los pacientes con AR activa presentaban un recuento significativamente mayor de *Clostridia* que aquellos con enfermedad inactiva [54]. Es posible que las variaciones genéticas también influyan en la respuesta de las personas a la flora intestinal normal. Un comensal intestinal habitual, *Proteus mirabilis*, contiene una secuencia de aminoácidos similar a la presente en el «epítopo compartido» y los pacientes con AR tienen títulos más altos de anticuerpos dirigidos contra esta secuencia que los controles sanos [55]. Los pacientes con AR activa presentan concentraciones más altas de anticuerpos contra *Proteus*, comparado con pacientes con AR inactiva, controles sanos y hermanos sanos del mismo sexo con HLA idéntico [56].

La dieta influye sobremanera en la flora microbiana fecal y por tanto podría ser un mecanismo para el cambio en la actividad de la enfermedad. En pacientes con AR que ayunaron durante 7-10 días seguidos de una dieta vegetariana durante 1 año se observó un descenso significativo de los anticuerpos contra *Proteus*, que era mayor en aquellos que respondieron al tratamiento dietético. Además, se apreció una correlación entre la disminución de las concentraciones de anticuerpos y el grado de reducción de la actividad de la enfermedad [57]. También se han observado cambios en la flora microbiana fecal que se correlacionan con mejoras en la actividad de la enfermedad en pacientes que siguen dietas veganas, aunque no fue posible identificar organismos individuales con el método empleado [58]. No obstante, en un estudio más reciente, ni el ayuno de 8 días ni una dieta mediterránea vegetariana durante 2 semanas alteraron los recuentos bacterianos fecales a pesar de una reducción significativa del índice DAS28 en el grupo de ayuno [59].

Permeabilidad intestinal alterada y acciones del intestino sobre los antígenos

El epitelio digestivo es una estructura compleja que permite la entrada de nutrientes esenciales que forman al mismo tiempo una barrera esencial que impide que antígenos de la luz lleguen a la circulación. Es posible que una permeabilidad intestinal alterada participe en la patogenia de los trastornos autoinmunitarios [60]. En un estudio de cinco pacientes con AR, el ayuno reducía la permeabilidad intestinal y se acompañaba de un mejor control de la enfermedad. Cuando los pacientes iniciaban una dieta lactovegetariana se incrementaban la permeabilidad intestinal y la actividad de la enfermedad [61]. Aunque son limitados, esos datos indican que las alteraciones de la

permeabilidad intestinal, que permiten una mayor entrada de patógenos «artritógenos», podrían ser un factor en la AR.

Además de constituir una barrera física, el intestino cuenta con un sistema inmunitario muy desarrollado (tejido linfoide asociado a mucosas [MALT]) que protege al huésped de patógenos potencialmente dañinos y al mismo tiempo «tolera» o permite la entrada de antígenos «beneficiosos». El MALT tiene preferencia por la producción de IgA, especialmente IgA secretora, que es liberada a la luz intestinal donde se une a los antígenos e impide que estos lleguen a las células intestinales y consigan acceder. En pacientes con AR y controles sanos, el ayuno a corto plazo fomenta las respuestas de linfocitos B específicos de antígenos de la mucosa, pero no las respuestas inmunitarias sistémicas [62]. Así pues, es posible que la activación del sistema inmunitario de la mucosa no se refleje en el suero. Comparado con controles sanos, los pacientes con AR tenían concentraciones significativamente mayores de IgM en el líquido yeyunal. Aunque sí había un incremento en las concentraciones de IgA e IgG, este no alcanzaba la significación estadística. También aparecían aumentados los anticuerpos IgA, IgM e IgG yeyunales contra distintos antígenos alimentarios. Los autores plantean que la activación inmunitaria de la mucosa es importante en la patogenia de la AR, al menos en algunos pacientes, y que la aparente intolerancia alimentaria podría reflejar el efecto aditivo de reacciones de hipersensibilidad [63].

Suplementos dietéticos de ω-3 y artritis reumatoide

Los ácidos grasos ω (n)-3, abundantes en el pescado y los aceites de pescado, han demostrado ser útiles en pacientes con AR precoz [64] y de larga evolución cuando se combinan con el tratamiento habitual de FARME [65]. Para obtener los máximos beneficios de la adición de n-3, la dieta debería ser pobre en ácidos grasos n-6 competidores [66]. Solo un estudio ha examinado los efectos de una dieta con alimentos hipoalérgenos, además de rica en ácidos grasos monoinsaturados y PUFA, y baja en ácidos grasos saturados. En este estudio doble ciego aleatorizado y controlado de 24 semanas, 50 pacientes con AR fueron asignados aleatoriamente a recibir la dieta experimental o una dieta control equilibrada. En el grupo con la dieta experimental se observaron ligeras mejorías en todas las variables clínicas, aunque solo la VSG y el número de articulaciones dolorosas mejoraron significativamente [67]. No fue posible determinar las contribuciones relativas de los ácidos grasos y los alimentos hipoalérgenos.

Al igual que en la mayoría de los FARME, hay un período de latencia de 6-12 semanas antes de observar beneficios con los suplementos de n-3 y es importante que los pacientes tengan en cuenta la ausencia de efecto inmediato cuando empiezan a tomar estos suplementos. El período de latencia puede acortarse usando dosis más altas [68-71].

Se ha demostrado que los suplementos dietéticos de ácidos grasos n-3 reducen las necesidades de AINE [72,73]. Los AINE se asocian con efectos adversos digestivos y podrían contribuir a un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares. Además, los AINE alteran el cociente de TXA_2/PGE_2 a favor del TXA_2, que aumenta la producción por parte de los monocitos de las citocinas proinflamatorias IL-1β y TNF [74]. Así pues, la reducción de las necesidades de AINE asociada a los suplementos de n-3 tiene varios beneficios adicionales, incluida la disminución del riesgo cardiovascular y digestivo, y potencialmente menos daño articular.

La dosis de ácidos grasos n-3 (EPA + DHA) necesaria para alcanzar el efecto antiinflamatorio es 2,7 g/día, que equivale a nueve cápsulas de aceite de pescado estándar diarias como mínimo. Quizás el aceite de pescado embotellado sea una forma más eficiente de ingerir la cantidad necesaria de ácidos grasos n-3. Muchos pacientes encuentran que es más fácil tomar 15 ml de aceite de pescado (con zumo de fruta) que un gran número de cápsulas, y resulta mucho más barato (~ 45 ¢/día, comparado con ~ 3 $/día para las cápsulas). EPA + DHA suman cerca del 30% en peso del aceite de pescado estándar. Actualmente existen aceites de pescado con el doble y triple de concentración en cápsulas y embotellados con el doble de concentración. Los ácidos grasos excluidos del aceite de pescado en los concentrados de EPA + DHA son nutrientes inocuos y, a menos que el paciente no tolere las grasas, el

gasto extra incurrido es considerable respecto a la conveniencia del menor número de cápsulas o volúmenes más pequeños de aceite de pescado medicinal requeridos para alcanzar una dosis antiinflamatoria de EPA + DHA.

Mecanismos antiinflamatorios de los ácidos grasos n-3

El pescado y los aceites de pescado son abundantes en los ácidos grasos n-3 de cadena larga EPA (n-3 20:5) y DHA (n-3 22:5). Ambos se incorporan a las membranas celulares y tejidos y podrían desplazar el AA (n-6 20:4) derivado de n-6. Estos ácidos grasos n-3 y n-6 son liberados de las membranas celulares y metabolizados por la ciclooxigenasa o lipooxigenasa y las sintasas terminales a eicosanoides y leucotrienos, respectivamente (v. fig. 45.1). Por lo general, los eicosanoides derivados de n-6 (PGE_2, TXA_2, PGI_2, LTB_4) son más proinflamatorios que sus homólogos derivados de n-3 (PGE_3, TXA_3, PGI_3, LTB_5). En humanos, los suplementos dietéticos de ácidos grasos n-3 han demostrado que reducen la producción de PGE_2 [75,76], TXA_2 [76] y LTB_4 [77] y aumentan la génesis de TXA_3 [78] y LTB_5 [79]. El DHA puede ser convertido en oxilípidos C22, que también poseen propiedades antiinflamatorias. Además, también se ha constatado que los ácidos grasos n-3 disminuyen la producción de IL-1β y TNF-α en personas sanas y pacientes con AR [70,75,76,80,81].

El EPA y el DHA son metabolizados por múltiples lipooxigenasas a trihidroximetabolitos, conocidos como lipoxinas, resolvinas y protectinas, que han demostrado ser activos en la resolución de la inflamación en modelos animales [82]. Aún no se ha establecido la relevancia potencial de estos mediadores derivados del EPA y del DHA en el control de las enfermedades inflamatorias humanas.

Las metaloproteinasas de la matriz (MMP) son esenciales en la degradación del cartílago y erosión ósea de la AR. Los estudios *in vitro* han demostrado que los ácidos grasos n-3 son capaces de suprimir la expresión de MMP y reducir la degradación de proteoglucanos en condrocitos bovinos estimulados con IL-1 [83]. Así pues, es posible que los ácidos grasos n-3 tengan la capacidad de reducir el daño del cartílago en las articulaciones inflamadas.

Como mencionamos previamente, el HLA-DR se expresa abundantemente en las CPA y presenta antígenos a los linfocitos T. En ensayos *in vitro*, los ácidos grasos n-3 EPA y DHA reducen la expresión en monocitos de moléculas de HLA-DR y HLA-DP [84] y disminuyen la capacidad de los monocitos de presentar antígenos a linfocitos autólogos [85]. En la AR, podríamos especular que los ácidos grasos n-3 inhiben la función de las CPA y suprimen la activación patogénica de linfocitos T, reduciendo así la actividad de la enfermedad.

Riesgo cardiovascular en la artritis reumatoide y beneficios de los suplementos de n-3

Los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de muerte con un cociente de mortalidad estandarizado de ~ 2 y la mayoría de los fallecimientos por encima de la media son atribuibles a enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares [86]. No hay un aumento de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en los pacientes que explique el incremento observado [87]. El proceso inflamatorio, así como el uso de AINE, podría contribuir al mayor riesgo [88]. En estudios de prevención primaria y secundaria, se ha demostrado que los suplementos de ácidos grasos n-3 reducen la mortalidad cardiovascular [89]. Hasta la fecha no se han realizado estudios que evalúen si los suplementos de ácidos grasos n-3 reducen la morbimortalidad cardiovascular en la AR. Sin embargo, un estudio reciente ha constatado que los pacientes con AR precoz que toman estos suplementos tienen menos triglicéridos, más colesterol-HDL «bueno», CRP más baja, menor uso de AINE, una mayor supresión de la enfermedad y reducción de la síntesis plaquetaria de TXA_2, comparado con los pacientes que no toman aceite de pescado [64]. Cabría esperar que todos esos factores reduzcan el riesgo cardiovascular.

Posibles efectos secundarios de los suplementos de n-3

Los efectos adversos más frecuentes de los suplementos de ácidos grasos n-3 son regusto a pescado, molestias digestivas y náuseas. Por lo general, estos efectos adversos son leves y se controlan tomando los suplementos con alimentos. Los peces pueden contener toxinas, como metilmercurio, bifenil policlorados y dioxinas, que se acumularían en las personas que consuman regularmente pescados contaminados. Por lo general, estas toxinas son reducidas hasta límites aceptables en el procesamiento de los aceites de pescado comerciales fácilmente obtenibles.

Probióticos en el tratamiento de la artritis

Los probióticos son microorganismos vivos que confieren beneficios para la salud cuando se administran en la cantidad correcta. Aunque es posible que se empleen de forma generalizada, los indicios de beneficios basados en estudios clínicos aleatorizados y controlados son escasos y su uso es objeto de evaluaciones actuales.

En estudios de pacientes con artritis los resultados varían según el probiótico específico administrado. Por ejemplo, se ha descrito que *Lactobacillus rhamnosus* carece de efectos sobre la actividad de la enfermedad en un estudio de pequeño tamaño de 21 pacientes con AR, mientras que los suplementos de *Bacillus coagulans* GBI-30 lograban mejorías en las puntuaciones de dolor e índice global del paciente en 45 personas con AR, comparado con placebo [90]. Así pues, aunque las consideraciones teóricas y datos empíricos aportan cierto respaldo al uso de los probióticos en la AR, los datos científicos son insuficientes para recomendar su uso habitual.

Resumen

La restricción dietética puede resultar útil para controlar la AR en pacientes con la motivación adecuada. Las dificultades inherentes al mantenimiento de la exclusión y otras dietas estrictas van en contra de su aplicación general. Por el contrario, es relativamente sencillo consumir pescado en la cantidad adecuada como aditivo dietético. El método preferido es tomar aceite de pescado embotellado en zumo con la técnica de los dos vasos (tragar rápidamente 15 ml de aceite de pescado depositados sobre el zumo y a continuación empezar a tomar lentamente un zumo, seguido de alimentos). Esta es la forma menos cara y más sencilla de alcanzar una dosis antiinflamatoria de aceite de pescado, porque la dosis equivalente en cápsulas es de 14 cápsulas de 1.000 mg. Los beneficios sintomáticos del aceite de pescado se demoran hasta el segundo o tercer mes de tratamiento e incluyen menor necesidad de AINE, que conllevan un riesgo de episodios digestivos y cardiovasculares graves. A largo plazo, el aceite de pescado también mejora el control de la enfermedad y las tasas de remisión con tratamiento a base de FARME. Así pues, hay dos estrategias diferentes, que no son mutuamente excluyentes: eliminación de los presuntos alérgenos y artritógenos alimentarios manteniendo una dieta equilibrada y consumo de mayores cantidades de los ácidos grasos n-3 EPA y DHA en dosis básicamente farmacológicas, antiinflamatorias, como suplemento dietético. Esta última estrategia es aplicable en términos generales, mientras que en la práctica la mejor manera de implantar la primera sería en aquellas personas dispuestas a las dietas de evitación.

Apéndice

Respuesta ACR 20: [91]

20% de mejoría en cinco de las siete variables fijas centrales; las dos primeras son necesarias:

número de articulaciones dolorosas;
número de articulaciones tumefactas;
reactantes de fase aguda;
dolor del paciente;
valoración global de la actividad de la enfermedad por parte del paciente;
valoración global de la actividad de la enfermedad por parte del médico,
discapacidad física.

Índice de actividad de la enfermedad (DAS) 28: [92]

$$\begin{aligned}\mathrm{DAS28} = {} & 0,56\sqrt{(28\,\text{número de articulaciones dolorosas})} \\ & + 0,28\sqrt{(28\,\text{número de articulaciones tumefactas})} \\ & + 0,7 \times \ln(\mathrm{VSG})1,08 + 0,16\end{aligned}$$

Bibliografía

1. Golding D. Is there an allergic synovitis? *J Royal Soc Med*. 1990;83:312–314.
2. Choi H, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid. *Arthritis Rheum*. 2005;52(1):283–289.
3. Salminen E, Heikkila S, Poussa T, et al. Female patients tend to alter their diet following the diagnosis of rheumatoid arthritis and breast cancer. *Preventative Med*. 2002;34(5):529–535.
4. Shapiro JA, Koepsell TD, Voigt LF, Dugowson CE, Kestin M, Nelson JL. Diet and rheumatoid arthritis in women: a possible protective effect of fish consumption. *Epidemiology*. 1996;7(3):256–263.
5. Pattison D, Symmons D, Lunt M, et al. Dietary β-cryptoxanthin and inflammatory polyarthritis: results from a population-based prospective study. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:451–455.
6. Pattison D, Symmons D, Lunt M, et al. Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: evidence for a high level of red meat consumption. *Arthritis Rheum*. 2004;50(12):3804–3812.
7. Grant W. The role of red meat in the expression of rheumatoid arthritis. *Br J Nutr*. 2000;84:589–595.
8. Pedersen M, Stripp C, Klarlund M, Olsen S, Tjonneland A, Frisch M. Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort. *J Rheumatol*. 2005;32(7):1249–1252.
9. Mikuls T, Cerhan J, Criswell L, et al. Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(1):83–91.
10. Heliovaara M, Aho K, Knekt P, Impivaara O, Reunanen A, Aromaa A. Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:631–635.
11. Karlson E, Mandl L, Aweh G, Grodstein F. Coffee consumption and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3055–3060.
12. Panush RS. Food induced (allergic) arthritis: clinical and serological studies. *J Rheumatol*. 1990;17(3):291–294.
13. Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol*. 1986;13(5):899–902.
14. Silman A, MacGregor A, Thomson W, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol*. 1993;32:903–907.
15. MacGregor A, Snieder H, Rigby A, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):30–37.
16. Gregersen P, Silver J, Winchester R. The shared epitope hypothesis: an

approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1987;30(11):1205–1213.
17. Lunardi C, Bambara L, Biasi D, et al. Food allergy and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1988;6:423–425.
18. Parke AL, Hughes GRV. Rheumatoid arthritis and food: a case study. *Br Med J*. 1981;282:2027–2029.
19. Williams R. Rheumatoid arthritis and food: a case study [Letter]. *Br Med J*. 1981;283:563.
20. Pacor M, Lunardi C, Di Lorenzo G, Biasi D, Corrocher R. Food allergy and seronegative arthritis: a report of two cases. *Clin Rheumatol*. 2001;20:279–281.
21. Panush RS, Stroud RM, Webster EM. Food-induced (allergic) arthritis: inflammatory arthritis exacerbated by milk. *Arthritis Rheum*. 1986;29(2):220–226.
22. Ratner D, Eshel E, Vigder K. Juvenile rheumatoid arthritis and milk allergy. *J Royal Soc Med*. 1985;78:410–413.
23. Schrander J, Marcelis C, de Vries R, Van Santen-Hoeufft H. Does food intolerance play a role in juvenile chronic arthritis? *Br J Rheumatol*. 1997;36:905–908.
24. Kutlu A, Öztürk S, Taşkapan O, Önem Y, Kiralp M, Özçakar L. Meat-induced joint attacks, or meat attacks the joint: rheumatism versus allergy. *Nutr Clin Prac*. 2010;25(1):90–91.
25. van der Laar MA, Aalbers M, Bruins F, van Dinther-Janssen A, van der Korst JK, Meijer C. Food intolerance in rheumatoid arthritis. II. Clinical and histologic aspects. *Ann Rheum Dis*. 1992;51:303–306.
26. Liden M, Kristjannsson G, Valtysdottir S, Venge P, Hallgren R. Self-reported food intolerance and mucosal reactivity after rectal food protein challenge in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2010;39:292–298.
27. Haugen M, Kjeldsen-Kragh J, Forre O. A pilot study of the effect of an elemental diet in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12:275–279.
28. Holst-Jensen SE, Pfeiffer-Jensen M, Monsrud M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a peptide diet: a randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol*. 1998;27:329–336.
29. Kavanagh R, Workman E, Nash P, Smith M, Hazleman B, Hunter J. The effects of elemental diet and subsequent food reintroduction on rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1995;34:270–273.
30. Ziff M. Diet in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1983;26(4):457–461.
31. Panush R, Carter R, Katz P, Kowsari B, Longley S, Finnie S. Diet therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1983;26(4):462–471.
32. van der Laar MA, van der Korst JK. Food intolerance in rheumatoid arthritis. I. A double blind, controlled trial of the clinical effects of elimination of milk allergens and azo dyes. *Ann Rheum Dis*.

1992;51:298–302.
33. Darlington LG, Ramsey NW, Mansfield JR. Placebo-controlled, blind study of dietary manipulation therapy in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1986;1:236–238.
34. Beri D, Malaviya AN, Shandilya R, Singh RR. Effect of dietary restrictions on disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1988;47(1):69–72.
35. Karatay S, Erdem T, Kiziltunc A, et al. General or personal diet: the individualized model for diet challenges in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2006;26:556–560.
36. Hafstrom I, Ringertz B, Spangberg A, et al. A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to food antigens. *Rheumatology*. 2001;40(10):1175–1179.
37. Kjeldsen-Kragh J, Borchgrevink C, Mowinkel P, et al. Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1991;338(8772):899–902.
38. Kjeldsen-Kragh, Hvatum M, Haugen M, Forre O, Scott H. Antibodies against dietary antigens in rheumatoid arthritis patients treated with fasting and one-year vegetarian diet. *Clin Exp Rheumatol*. 1995;13:167–172.
39. McDougall J, Bruce B, Spiller G, Westerdahl J, McDougall M. Effects of a very low-fat vegan diet in subjects with rheumatoid arthritis. *J Altern Complement Med*. 2002;8(1):71–75.
40. Skoldstam L, Larsson L, Lindstrom F. Effects of fasting and lactovegetarian diet on rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1979;8:249–255.
41. Hafstrom I, Ringertz B, Gyllenhammar H, Palmblad J, Harms-Ringdahl M. Effects of fasting on disease activity, neutrophil function, fatty acid composition, and leukotriene biosynthesis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(5):585–592.
42. Uden A-M, Trang L, Venizelos N, Palmblad J. Neutrophil functions and clinical performance after total fasting in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1983;42:45–51.
43. Walsmith J, Abad L, Kehayias J, Roubenoff R. Tumor necrosis factor-α is associated with less body mass in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(1):23–29.
44. Rall L, Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology*. 2004;43:1219–1223.
45. Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Forre O, Laache H, Malt UF. Vegetarian diet for patients with rheumatoid arthritis: can the clinical effects be explained by the psychological characteristics of the patients? *Br J Rheumatol*. 1994;33:569–575.
46. Hansen GV, Nielsen L, Kluger E, et al. Nutritional status of Danish rheumatoid arthritis patients and effects of a diet adjusted in energy

intake, fish-meal, and antioxidants. *Scand J Rheumatol*. 1996;25(5):325–330.
47. Skoldstam L, Brudin L, Hagfors L, Johansson G. Weight reduction is not a major reason for improvement in rheumatoid arthritis from lacto-vegetarian, vegan or Mediterranean diets. *Nutr J*. 2005;4:15–21.
48. Fraser D, Thoen J, Djoseland O, Forre O, Kjeldsen-Kragh J. Serum levels of interleukin-6 and dehydroepiandrosterone sulphate in response to either fasting or a ketogenic diet in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:357–362.
49. Keystone EC, Kavanagh AF, Sharp J, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with Adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *Arthritis Rheum*. 2004;50(5):1400–1411.
50. Dayer J-M, Feige U, Edwards C, Burger D. Anti-interleukin-1 therapy in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13:170–176.
51. Karatay S, Erdem T, Yildirim K, et al. The effect of individualized diet challenges consisting of allergenic foods on TNF-α and IL-1β levels in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2004;43:1429–1433.
52. Haugen MA, Kjeldsen-Kragh J, Bjerve KS, Hostmark AT, Forre O. Changes in plasma phospholipid fatty acids and their relationship to disease activity in rheumatoid arthritis patients treated with a vegetarian diet. *Br J Nutr*. 1994;72(4):555–566.
53. Hawrelak J, Meyers S. The causes of intestinal dysbiosis: a review. *Altern Med Rev*. 2004;9(2):180–197.
54. Shinebaum R, Neumann VC, Cooke EM, Wright V. Comparison of faecal florae in patients with rheumatoid arthritis and controls. *Br J Rheumatol*. 1987;26:329–333.
55. Wilson C, Ebringer A, Ahmadi K, et al. Shared amino acid sequences between major histocompatibility complex class II glycoproteins, type XI collagen and Proteus mirabilis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1995;54:216–220.
56. Deighton C, Gray J, Bint A, Walker D. Anti-Proteus antibodies in rheumatoid arthritis same-sexed sibships. *Br J Rheumatol*. 1992;31:241–245.
57. Kjeldsen-Kragh J, Rashid T, Dybwad A, et al. Decrease in anti-Proteus mirabilis but not anti-Escherichia coli antibody levels in rheumatoid arthritis patients treated with fasting and a one year vegetarian diet. *Ann Rheum Dis*. 1995;54:221–224.
58. Peltonen R, Nenonen M, Helve T, Hanninen O, Toivanen P, Eerola E. Faecal microbial flora and disease activity in rheumatoid arthritis during a vegan diet. *Br J Rheumatol*. 1997;36:64–68.
59. Michalsen A, Riegert M, Ludtke R, et al. Mediterranean diet or extended fasting's influence on changing the intestinal microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patients with

rheumatoid arthritis and fibromyalgia: an observational study. *BMC Complement Altern Med*. 2005;5:22–31.
60. Arrieta M, Bistritz L, Meddings J. Alterations in intestinal permeability. *Gut*. 2006;55:1512–1520.
61. Sundqvist T, Lindstrom F, Magnusson K, Skoldstam L, Stjernstrom I, Tagesson C. Influence of fasting on intestinal permeability and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1982;11:33–38.
62. Trollmo C, Verdrengh M, Tarkowski A. Fasting enhances mucosal antigen specific B cell responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:130–134.
63. Hvatum M, Kanerud L, Hallgren R, Brandtzaeg P. The gut-joint axis: cross reactive food antibodies in rheumatoid arthritis. *Gut*. 2006;55:1240–1247.
64. Cleland L, Caughey G, James M, Proudman S. Reduction of cardiovascular risk factors with long-term fish oil treatment in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33(10):1973–1979.
65. Stamp LK, James M, Cleland L. Diet and rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:77–94.
66. Adam O, Beringer C, Kless T, et al. Anti-inflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2003;23:27–36.
67. Sarzi-Puttini P, Comi D, Boccassini L, et al. Diet therapy for rheumatoid arthritis. A controlled double-blind study of two different dietary regimens. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(5):302–307.
68. Cleland LG, French JK, Betts WH, Murphy GA, Elliott MJ. Clinical and biochemical effects of dietary fish oil supplements in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1988;15(10):1471–1475.
69. Volker D, Fitzgerald P, Major G, Garg M. Efficacy of fish oil concentrate in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2000;27(10):2343–2346.
70. Kremer JM, Lawrence DA, Jubiz W, et al. Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(6):810–819.
71. Leeb B, Sautner J, Andel I, Rintelen B. Intravenous application of omega-3 fatty acids in patients with active rheumatoid arthritis. The ORA-1 trial. An open pilot study. *Lipids*. 2006;41(1):29–34.
72. Skoldstam L, Borjesson O, Kjallman A, Seiving B, Akesson B. Effect of six months of fish oil supplementation in stable rheumatoid arthritis. A double-blind, controlled study. *Scand J Rheumatol*. 1992;21(4):178–185.
73. Kjeldsen-Kragh J, Lund JA, Riise T, et al. Dietary omega-3 fatty acid supplementation and naproxen treatment in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1992;19(10):1531–1536.
74. Penglis P, Cleland LG, Demasi M, Caughey GE, James MJ. Differential

regulation of prostaglandin E2 and thromboxane A_2 production in human monocytes: implications for the use of cyclooxygenase inhibitors. *J Immunol*. 2000;165:1605–1611.
75. Endres S, Ghorbani R, Kelley V, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med*. 1989;320(5):265–271.
76. Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, Cleland LG, James MJ. The effect on human tumor necrosis factor-α and interleukin-1β production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr*. 1996;63:116–122.
77. Lee TH, Hoover RL, Williams JD, et al. Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte and leucocyte leukotriene generation and neutrophil function. *N Engl J Med*. 1985;312(19):1217–1224.
78. Fischer S, Weber P. Thromboxane A3 is formed in human platelets after dietary eicosapentaenoic acid. *Biochem Biophys Res Comm*. 1983;116(3):1091–1099.
79. Sperling RI, Benincaso A, Knoell C, Larkin J, Austen K, Robinson D. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils. *J Clin Invest*. 1993;91:651–660.
80. Molvig J, Pociot F, Worsaae H, et al. Dietary supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids decreases mononuclear cell proliferation and interleukin-1β content but not monokine secretion in healthy and insulin-dependent diabetic individuals. *Scand J Immunol*. 1991;34(4):399–410.
81. Meydani SN, Endres S, Woods M, et al. Oral (n-3) fatty acid supplementation suppresses cytokine production and lymphocyte proliferation: comparison between young and older women. *J Nutr*. 1991;121(4):547–555.
82. Charles N, Serhan C, Nan Chiang N, Van Dyke T. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:349–361.
83. Curtis C, Rees S, Little C, et al. Pathological indicators of degradation and inflammation in human osteoarthritis cartilage are abrogated by exposure to n-3 fatty acids. *Arthritis Rheum*. 2002;46(6):1544–1553.
84. Hughes DA, Southon S, Pinder A. (n-3) Polyunsaturated fatty acids modulate the expression of functionally associated molecules on human monocytes in vitro. *J Nutr*. 1996;126:603–610.
85. Hughes DA, Pinder AC. n-3 Polyunsaturated fatty acids inhibit the antigen-presenting function of human monocytes. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(Suppl.):357S–360S.
86. Wolfe F, Mitchell D, Sibley J, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;37(4):481–494.

87. Solomon D, Curhan G, Rimm E, Cannuscio C, Karlson E. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3444–3449.
88. van Doornum S, Jennings G, Wicks I. Reducing the cardiovascular disease burden in rheumatoid arthritis. *Med J Aust*. 2006;184(6):287–290.
89. Wang C, Harris WS, Chung M, et al. n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not α-linoleic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:5–17.
90. Mandel D, Eichas K, Holmes J. Bacillus coagulans: a viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial. *BMC Complement Altern Med*. 2010;10(1).
91. Felson D, Anderson J, Boers M, et al. The American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:727–735.
92. Prevoo M, van't Hof M, van Leeuwen M, Van de Putte L, Van Riel P. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):44–48.

46

Enfoques de tratamiento en desarrollo

Anna Nowak-Węgrzyn[1,3]

Hugh A. Sampson[2,3]

[1] *Division of Pediatric Allergy and Immunology*
[2] *Translational Biomedical Sciences*
[3] *Jaffe Food Allergy Institute Department of Pediatrics, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA*

Conceptos clave

- El tratamiento actual de la alergia alimentaria se basa en la evitación dietética estricta, el asesoramiento nutricional y el tratamiento de urgencia de las reacciones adversas.
- La inmunoterapia para la alergia alimentaria sigue siendo una técnica de investigación.
- Los nuevos enfoques inmunoterapéuticos específicos de antígeno para la alergia alimentaria comprenden la inmunoterapia oral, sublingual y epicutánea (desensibilización) con alérgenos alimentarios nativos, y las proteínas recombinantes mutadas con capacidad reducida para unirse a la IgE, que se administran junto con *Escherichia coli* muertas por calor.
- La mayoría (> 70%) de los niños con alergia a la leche y al huevo toleran las dietas que contienen productos horneados con leche y huevo, y parece que aceleran el desarrollo de la tolerancia a la leche y el huevo sin calentar

en comparación con la evitación dietética estricta de estos alimentos.

- Los abordajes inmunoterapéuticos no específicos en los estudios clínicos comprenden anticuerpos anti-IgE monoclonales, que pueden aumentar la dosis umbral de los alimentos alérgenos en adultos con alergia alimentaria, y una formulación herbal china, la FAHF-2.

La alergia alimentaria se ha convertido en un problema de salud pública en las sociedades modernas con un estilo de vida occidental [1,2]. La evitación dietética estricta, el asesoramiento nutricional y el tratamiento de urgencia de las reacciones adversas siguen siendo los pilares del tratamiento [3]. Aquí nos centramos en los nuevos enfoques para el tratamiento de la alergia alimentaria mediada por IgE. Los primeros intentos para desensibilizar a los pacientes con alergia alimentaria por vía oral se registraron hace más de 100 años [4], pero hasta la fecha no hay tratamientos comprobados que aceleren el desarrollo de la tolerancia oral o que proporcionen una protección eficaz frente a las exposiciones accidentales [5]. Entre los enfoques específicos de alérgeno más prometedores se encuentran la inmunoterapia oral, sublingual y epicutánea (desensibilización) con alérgenos alimentarios nativos, y las proteínas recombinantes mutadas con capacidad reducida para unirse a la IgE, administradas junto con *Escherichia coli* muertas por calor para generar respuesta inmunitaria máxima (fig. 46.1). La mayoría de los niños con alergia a la leche y al huevo toleran bien las dietas que contienen productos horneados con leche y huevo, y parece que aceleran la resolución de la alergia a la leche y al huevo en un enfoque específico de alérgeno. Los enfoques no específicos en los estudios clínicos comprenden los anticuerpos anti-IgE monoclonales, que pueden aumentar la dosis umbral de los alimentos alérgenos en los adultos con alergia alimentaria, y una formulación herbal china, la FAHF-2.

FIGURA 46.1 Enfoques para la inmunoterapia en la alergia alimentaria.

Reproducido a partir de la referencia bibliográfica 5, con autorización.

Enfoques inmunoterapéuticos para el tratamiento de la alergia alimentaria

Los pacientes con alergia alimentaria pueden clasificarse en tres fenotipos básicos: alergia alimentaria transitoria, alergia alimentaria persistente y síndrome de polen-alimentos (alergia oral) (tabla 46.1) [1]. Cada una de estas formas de alergia alimentaria mediada por IgE es el resultado de un mecanismo inmunológico diferente y, por lo tanto, es probable que se necesiten enfoques diferentes para resolverlas. Los nuevos tratamientos se dirigen principalmente a los alimentos que provocan anafilaxia grave (cacahuetes, frutos secos, marisco) o son más frecuentes en los niños, como la leche de vaca y el huevo de gallina.

Tabla 46.1

Fenotipos de la alergia alimentaria.

	Alergia alimentaria transitoria	Alergia alimentaria persistente	Síndrome polen-alimentos
Aparición	Lactancia-principios de la infancia	Lactancia-principios de la infancia	Niños mayores-adultos jóvenes
Frecuencia	Aproximadamente el 75% de los niños alérgicos a la leche o el huevo	Aproximadamente el 25% de los niños alérgicos a la leche o el huevo, el 80-90% de los niños alérgicos a los cacahuetes o los frutos secos	Aproximadamente el 25-75% de las personas alérgicas al polen
Evolución natural	Generalmente, se resuelve en edad escolar (3-7 años)	Persiste hasta la adolescencia y la edad adulta	No está claro, los síntomas fluctúan debido a las estaciones del polen
Vías de sensibilización	Oral o epicutánea	Oral o epicutánea	Sensibilización respiratoria al polen seguida por reacciones a los alimentos con reactividad cruzada
Alimentos típicos	Leche de vaca, huevo de gallina, trigo, soja	Cacahuetes, frutos secos, pescado, marisco	Frutas (p. ej., manzana, melocotón) y verduras (zanahoria, apio)
Características clínicas	Tolerancia a la leche y el huevo calentados a altas temperaturas	Reactividad a la leche o el huevo en productos horneados, anafilaxia con pequeñas cantidades de los alimentos	Reacciones a frutas y verduras crudas, tolerancia a frutas y verduras cocidas
Características analíticas	Concentraciones de IgE específica para ese momento de la vida máximas inferiores a 50 kU_A/l; IgE frente a epítopos conformacionales de la leche y el huevo	Concentraciones de IgE específica para ese momento de la vida máximas superiores a 50 kU_A/l para la leche, el huevo, el trigo, la soja y los cacahuetes; IgE para un alto número de epítopos secuenciales, aumento de la afinidad de unión a epítopos secuenciales	Concentraciones altas de IgE para el polen; IgE frente a epítopos conformacionales con reactividad cruzada elevada con alérgenos del polen, por ejemplo, Bet v 1
Tratamiento	Dieta con productos horneados con leche y huevo	Evitación estricta; consideración de tratamientos futuros	IT con polen con reactividad cruzada o evitación de verduras y frutas crudas

IT, inmunoterapia.

Inmunoterapia específica de alérgeno

Dieta con productos horneados con leche y huevo

Los niños con alergia transitoria a la leche y al huevo generan anticuerpos IgE dirigidos principalmente contra epítopos conformacionales que se alteran durante el calentamiento intenso o la elaboración de los alimentos [6,7]. En dos estudios clínicos grandes se investigó la tolerancia a la leche y al huevo sometidos a altas temperaturas (que forman parte de productos horneados) en los niños [8,9]. En ambos estudios, aproximadamente el 80% de los niños toleraron los productos horneados con leche y huevo en una PAO supervisada por un médico.

Los niños que reaccionaron a la leche de productos horneados tenían concentraciones significativamente superiores de anticuerpos IgE específicos de la leche y la caseína y reactividad de los basófilos *in vitro* después de la estimulación con caseína, en comparación con los niños que toleraron la leche en productos horneados [10]. Estos últimos tenían un porcentaje medio significativamente mayor de linfocitos T Foxp3(+) CD25(+)CD27(+) (Treg) circulantes específicos de la caseína en comparación con los niños que reaccionaron a la leche de los productos horneados [11]. Una mayor frecuencia de linfocitos Treg específicos de la caseína se relaciona con un fenotipo de alergia a la leche transitorio leve (tolerancia a la leche en productos horneados) y un pronóstico favorable.

Se hizo un seguimiento cada 3-6 meses de los niños que consumían productos horneados con leche o huevo. Los anticuerpos IgG4 específicos de los alimentos aumentaron, el tamaño de los habones disminuyó en las PIE y existía una tendencia a la disminución de los anticuerpos IgE específicos de los alimentos, que son hallazgos similares a los que se observan en la inmunoterapia oral (ITO) alimentaria. Los niños que reaccionaron a la leche de los productos horneados tuvieron más reacciones, que se trataron con adrenalina durante las PAO, que los niños con tolerancia a estos productos pero reactivos a la leche no calentada, y una tasa muy baja de progresión hacia la tolerancia a la leche de los productos horneados. En contraste, la mayoría (61%) de los niños que al principio eran reactivos al huevo cocido lo toleraron más adelante [12]. En comparación con los niños que seguían una dieta de eliminación estricta de acuerdo con el estándar de tratamiento actual, en los niños que consumían productos horneados con leche o huevo se aceleró la tolerancia a la leche y al huevo sin calentar [13]. Se está realizando un gran estudio para analizar más a fondo los efectos de la introducción de dosis cada vez más altas de proteína de leche calentada a menor temperatura sobre el desarrollo de la tolerancia a la leche sin calentar.

Inmunoterapia subcutánea con cacahuete

La inmunoterapia subcutánea (ITSC) se ha establecido como un tratamiento eficaz para las alergias ambientales y tóxicas en los últimos 100 años. En un estudio de prueba de concepto, se administró ITSC con extracto acuoso de cacahuete a adultos alérgicos a los cacahuetes. En tres sujetos tratados con ITSC los síntomas disminuyeron del 67 al 100% en las provocaciones alimentarias orales doble ciegas controladas con placebo (PAODCCP) y se produjo una disminución de 2 a 5 log en la titulación a punto final de la PIE con cacahuetes al final de la ITSC, mientras que no se produjo ningún cambio en los sujetos tratados con un placebo [14]. Debido a un error farmacéutico, un sujeto tratado con el placebo murió por anafilaxia después de la administración de una dosis de extracto de cacahuete, por lo que se terminó el estudio. En un estudio de seguimiento, seis sujetos se trataron con una dosis de mantenimiento de 0,5 ml de extracto de cacahuete 1:100 peso/volumen, y se hizo el seguimiento de seis sujetos de control no tratados [15]. Después de 12 meses, los 6 sujetos del grupo de la ITSC toleraron una dosis más alta de cacahuetes en la PAO y lograron una disminución en la sensibilidad de la titulación de la PIE, mientras que en los controles no tratados no se produjeron mejorías. Sin embargo, las reacciones adversas resultaron ser inaceptables: se produjo anafilaxia con el 23% de las dosis administradas durante la fase de ascenso o aumento de dosis y se administró un promedio de 9,8 inyecciones de adrenalina por sujeto tratado con ITSC. Solo tres de los seis sujetos alcanzaron la dosis de mantenimiento planeada debido a las reacciones adversas; se administró un promedio de 12,6 inyecciones de adrenalina por sujeto durante la fase de mantenimiento. Este estudio demostró que la ITSC con alimentos produce desensibilización, pero se rechazó evaluar más esta forma de tratamiento debido a la alta tasa de reacciones adversas graves e imprevisibles.

Inmunoterapia con polen para los alimentos con reactividad cruzada

El concepto de inmunoterapia cruzada se ha aplicado al síndrome polen-alimentos (SPA), que también se conoce como síndrome de alergia bucal (SAB). Los sujetos tratados con ITSC o con inmunoterapia sublingual (ITSL) con polen experimentan efectos variables sobre los síntomas orales y las PIE con alimentos vegetales [16-18]. En un estudio abierto la ITSC con abedul en 49 adultos alérgicos al polen de abedul con SPA a la manzana se observó una resolución completa de los síntomas orales producidos por la manzana en el 84% de los sujetos del grupo de la ITSC en comparación con ningún beneficio en el grupo de control ($p < 0,001$), y una disminución en las PIE con manzana cruda en el 88% de los sujetos del grupo de la ITSC después de 12 meses [16]. Dieciocho meses después de suspender la ITSC, más del 50% de los sujetos toleraban la manzana. Los estudios en los que se diagnosticaron síntomas de

alergia oral a la manzana y otros alimentos crudos mediante PAODCCP apoyaron un efecto beneficioso de la ITSC con abedul en un subgrupo de pacientes [18-20]. La ITSL con extracto de polen de abedul en adultos con rinitis causada por abedul fue menos eficaz que la ITSC y no redujo significativamente el SAB a la manzana [21]. En un pequeño estudio clínico se observó un efecto desensibilizante de la ingestión continuada de frutas crudas que causaban síntomas orales en individuos alérgicos al polen, que con el tiempo experimentaron una disminución de los síntomas clínicos [22].

Inmunoterapia oral

En 1908 se observó por primera vez la desensibilización oral con éxito en un adolescente con alergia grave al huevo [4]. Un siglo más tarde, la ITO surgió como el enfoque terapéutico para la alergia alimentaria que se ha investigado de forma más activa. Aunque los resultados indican que la mayoría de los pacientes con alergia alimentaria puede desensibilizarse con ITO, en ningún estudio se ha demostrado el desarrollo de tolerancia oral permanente. Hasta ahora, en pocos estudios se ha establecido la reactividad del paciente antes del tratamiento y/o han añadido un control con placebo.

Tolerancia oral frente a desensibilización

El objetivo del tratamiento de la alergia alimentaria es la tolerancia oral, que se define como la capacidad para consumir el alimento sin síntomas, a pesar de períodos prolongados de evitación o de la ingesta irregular. Es probable que el mecanismo de la tolerancia oral permanente implique el desarrollo inicial de linfocitos Treg y la desviación inmunológica lejos de la respuesta Th2 proalérgica, seguidos por anergia en etapas posteriores [23]. Por el contrario, en un «estado desensibilizado» la protección depende del consumo regular del alimento; cuando la dosificación se interrumpe o se suspende, el efecto protector puede perderse o disminuir significativamente. Además, los factores de aumento, como la infección vírica, el ejercicio o el período menstrual, pueden desencadenar reacciones a la dosis de mantenimiento que se toleraba antes. Los cambios inmunológicos que acompañan a la desensibilización oral comprenden la disminución de la reactividad de los mastocitos y los basófilos, el aumento de los anticuerpos IgG4 e IgA específicos de alimentos del suero y de la saliva, y al final la disminución de los anticuerpos IgE séricos específicos de alimentos [24]. También se produce una disminución temprana (después de 1 semana de desensibilización con dosis altas tras el tratamiento previo con anticuerpos anti-IgE) de los linfocitos T CD4+ específicos de la leche que se recupera en los siguientes 3-4 meses y se caracteriza por un cambio de la secreción de interleucina-4 a interferón-γ [25].

La permanencia de la protección puede comprobarse interrumpiendo intencionadamente la dosificación durante al menos 4-12 semanas, y realizando después una PAO de la tolerancia [26-28]. Los primeros estudios demostraron que un subgrupo de sujetos con alergia alimentaria podía «desensibilizarse» a la leche, el huevo, el pescado, la fruta, los cacahuetes y el apio [29-31]. Algunos sujetos que toleraban una dosis de mantenimiento, incluso durante un período de tiempo significativo, volvían a desarrollar los síntomas alérgicos si no consumían el alimento de forma regular, lo que destaca el problema de que no se consiguió la tolerancia permanente [27,28].

Posología de la inmunoterapia oral

Durante la ITO el alimento se mezcla con un vehículo y se ingiere en dosis que van aumentando gradualmente. Generalmente, los aumentos de la dosis se realizan en un entorno controlado, mientras que la ingestión regular diaria de las dosis toleradas durante las fases de establecimiento y de mantenimiento se realiza en el hogar.

Inmunoterapia oral para la leche

En el primer estudio grande de la ITO, 45 niños (edad promedio de 2,5 años, rango de 0,6 a 12,9 años) con alergia a la leche de vaca o el huevo mediada por IgE, confirmada mediante pruebas de provocación, se asignaron al azar para la ITO (n = 25) o para una dieta de eliminación como grupo de control (n = 20) [26]. La ITO con leche fresca de vaca o huevo liofilizado se administró en sus casas todos los días. Tras una media de 21 meses, se prescribió una dieta de eliminación a los niños del grupo de la ITO durante 2 meses antes de una PAO para determinar la tolerancia oral. En la PAO para la tolerancia no hubo diferencias entre los dos grupos: 9 de 25 (36%) del grupo de la ITO mostraron tolerancia permanente en comparación con 7 de 20 niños del grupo de control (35%). Otros tres niños tratados con ITO (12%) toleraron la leche durante el tratamiento activo y cuatro niños (16%) toleraron cantidades mayores de leche/huevo en comparación con el valor de referencia. La IgE específica de alérgeno disminuyó significativamente en los niños que desarrollaron tolerancia natural durante la dieta de eliminación (p < 0,05), así como en los tratados con ITO (p < 0,001).

En un estudio de la ITO para la leche, 20 niños con alergia a la leche mediada por IgE, de 6-17 años de edad, se asignaron al azar para la ITO con leche o un placebo [32]. La dosificación se realizó en tres fases: el día de establecimiento en la consulta (dosis inicial, 0,4 mg de proteína de leche; dosis final, 50 mg), dosis diarias con 8 aumentos de la dosis semanales en la consulta hasta un máximo de 500 mg, y dosis de mantenimiento diarias continuadas en casa durante 3-4 meses. Doce pacientes del grupo de la ITO y siete del grupo placebo completaron el tratamiento. La media de la dosis umbral de leche en ambos grupos fue de 40 mg en la PAODCCP de referencia. Después de la ITO, la media de la dosis umbral en el grupo de la ITO era de 5.140 mg (rango de 2.540-8.140 mg), en comparación con 40 mg en el grupo placebo (p = 0,0003). Las concentraciones de IgE específica de la leche no cambiaron en ninguno de los grupos, mientras que las concentraciones de IgG4 para la leche aumentaron significativamente en el grupo de la ITO. En un estudio abierto de seguimiento, 15 niños (6-16 años) se trataron durante 3 a 17 meses [33]. En 14 niños pudieron aumentarse significativamente las dosis diarias una media de nueve veces (rango, 2 a 32 veces), con una dosis diaria tolerada máxima media de 7 g (rango, 1-16 g). Las PAO de seguimiento se programaron en función del éxito de la dosificación en casa y se realizaron dentro de las semanas 13 a 75 de la dosificación abierta. Seis niños toleraron

16 g, y siete reaccionaron a 3-16 g.

Inmunoterapia oral para la leche combinada con tratamiento previo con omalizumab

La combinación de anti-IgE e inmunoterapia específica de alérgeno se ha aplicado con éxito a los aeroalérgenos ambientales [34]. En un pequeño estudio de fase I, no controlado, en el que se utilizó omalizumab con la ITO, participaron 11 niños con alergia a la leche, con un promedio de edad de 8 años (rango, 7- 17 años). Al empezar, la media de la IgE para el suero de leche era de 50 kU_A/l, rango de 41,6-342 kU_A/l. Nueve semanas después de empezar a administrar omalizumab, se comenzó la desensibilización oral con leche de vaca. El primer día se realizó la desensibilización oral rápida, comenzando con 0,1 mg de leche en polvo y aumentando la dosis cada 30 minutos hasta una dosis máxima de 1.000 mg (dosis acumulativa, 1.992 mg). Uno de los sujetos abandonó el estudio debido a dolor abdominal. Nueve de los 10 sujetos restantes alcanzaron la dosis de 1.000 mg en el primer día de la desensibilización. La ITO con leche continuó con incrementos semanales durante 7-11 semanas. Nueve de los 10 pacientes alcanzaron la dosis máxima diaria de leche de 2.000 mg (el criterio de valoración primario del estudio); un sujeto alcanzó una dosis diaria de 1.200 mg cuando se suspendió el omalizumab en la semana 16. La ITO diaria con leche continuó en casa durante 8 semanas más después de suspender el omalizumab. Los nueve pacientes que habían llegado a una dosis diaria de 2.000 mg superaron la PAODCCP con una dosis acumulativa de 7.250 mg de proteína de leche y una provocación abierta. Los nueve pacientes continuaron ingiriendo > 8.000 mg de leche al día [35]. Actualmente se está realizando un estudio grande, aleatorizado, de los anti-IgE y la ITO para la leche en niños y adultos con alergia a la leche.

Inmunoterapia oral para los cacahuetes

Hasta ahora, se han terminado varios estudios de la ITO para los cacahuetes en niños pequeños con alergia a los cacahuetes [36-38] (tabla 46.2). En un estudio no controlado, abierto, sobre la ITO para los cacahuetes, participaron 39 niños (edad promedio de 57,5 meses, rango de 12 a 111 meses, 64% de varones) [36]. No se realizó la PAO antes del tratamiento. Todos los niños completaron la fase de aumento progresivo hasta 50 mg el primer día, aunque 36 experimentaron algunos síntomas alérgicos. Durante la fase de establecimiento, los niños consumieron harina de cacahuete todos los días; las dosis se aumentaron 25 mg cada 2 semanas hasta alcanzar 300 mg. Después de 4-22 meses de mantenimiento, 27 de 29 niños toleraron 3,9 g de cacahuetes en la PAO. Diez (25%) niños se retiraron tras el primer día de aumento progresivo. Seis se retiraron por razones personales y cuatro debido a reacciones alérgicas a la ITO. Tres tuvieron molestias digestivas y uno tuvo

asma. Veintinueve sujetos completaron las tres fases del estudio y las pruebas de provocación con cacahuetes.

Tabla 46.2

Estudios clínicos sobre la inmunoterapia oral para alimentos específicos.

Estudio	Sujetos	Tasa de éxito[a]	Cambios inmunológicos	Efectos adversos/comentarios
ITO con mezcla de alimentos				
Patriarca et al. (2003) [39]; estudio clínico abierto	Leche (n = 29), huevo (n = 15), pescado (n = 11), naranja (n = 2) y otros	45/54 (83,3%)	Después de 18 meses: PIE negativa en el 78%, disminución de la IgE para el alimento y aumento de la IgG4 para el alimento	El 51% de los pacientes experimentaron urticaria, vómitos, diarrea o dolor abdominal. El protocolo se detuvo en el 19% debido a los efectos adversos; no hubo diferencias entre los niños y los adultos
Morisset et al. (2007) [31]; estudio clínico aleatorizado	n = 141; promedio de edad, leche: 2,2 años, huevo: 3,5 años, leche (n = 57), huevo (n = 84)	Leche: 89%, huevo: 69%	El tamaño de la PIE y las concentraciones de IgE específica disminuyeron significativamente en los niños que se hicieron tolerantes	Solo participaron los niños que toleraron 60 ml de leche o 965 mg de clara de huevo cruda en la PAO de referencia (fenotipo clínico más leve)
Staden et al. (2007) [26]; estudio clínico aleatorizado	Leche (n =14), huevo (n = 11), grupo de control (n = 20)	Tolerancia permanente en 9 de 25 (36%); tolerancia con consumo regular en 3 de 25 (12%); desensibilización en 4 de 25 (16%)	La IgE del alimento disminuyó tanto en los niños que se convirtieron en tolerantes durante la dieta de eliminación (p < 0,05) como en los que se sometieron a la ITO (p < 0,001)	El primer estudio para comprobar la permanencia del efecto terapéutico después de un período de 2 meses de evitación completa del alimento. La tasa de resolución espontánea de la alergia alimentaria en el grupo de control fue comparable, 7 de 20 (35%), a la del grupo de la ITO, 9 de 25 (36%)
ITO para la leche de vaca				
Meglio et al. (2004) [40]	n = 21, edad 5-10 años	15/21 (71,4%)	La PIE para la BLG y la CS disminuyeron a los 6 meses (p < 0,001), las concentraciones de IgE frente a la leche no variaron	Tres de 21 reaccionaron a dosis mínimas de leche; 3 de 21 toleraron solo 40-80 ml de leche/día; 15 de 21 toleraron 200 ml de leche/día durante 6 meses; la tasa de efectos

				adversos fue de 13 de 21
Skripak et al. (2008) [32]; estudio clínico aleatorizado, controlado con placebo Narisety et al. (2009) [33]; estudio de seguimiento abierto	*n* = 20; proporción activo a placebo de 2:1; edad 6-17 años	Diecinueve sujetos completaron el tratamiento; después de la ITO, la dosis acumulativa media de leche que produjo una reacción en el grupo activo aumentó de 40 mg a 5.140 mg; no hubo ningún cambio en el grupo placebo, $p = 0,0003$	Las concentraciones de IgE de la leche no cambiaron en ninguno de los grupos. Las concentraciones de IgG de la leche aumentaron significativamente en el grupo de la ITO, con un aumento predominante de la IgG4	La frecuencia media de efectos adversos fue del 35% en el grupo activo en comparación con el 1% en el grupo placebo **Estudio ciego:** Prurito oral leve, promedio 16% dosis/niño Digestivos, promedio 2% dosis/niño Adrenalina: 0,2% de las dosis totales; 2 dosis durante la elaboración y 2 dosis durante el mantenimiento en casa (en 4 sujetos) **Estudio abierto en casa:** 1-3 meses: 2,5 a 96,4% de dosis por sujeto; > 3 meses: 0-79%/sujeto Porcentaje de dosis totales con reacciones: Prurito oral: 17% Digestivas: 3,7% Respiratorias: 0,9% Cutáneas: 0,8% Multiorgánicas: 5,5% Adrenalina: 6 reacciones en 4 sujetos. Uno de los sujetos desarrolló EE
Longo et al. (2008) [41]; estudio clínico aleatorizado	*n* = 60, tratamiento activo; *n* = 20, grupo de comparación no tratados; *n* = 30, media de edad 7,9 años (5-17)	Después de 1 año 11 de 30 (36%) toleraban 150 ml de leche al día; 16 de 30 toleraban 5-150 ml de leche. Ninguno de los niños del grupo de comparación toleró > 150 ml de leche en la última provocación alimentaria oral, $p < 0,001$	Disminución de la IgE específica de la leche en 15 de 30 sujetos tratados con ITO para la leche	Tres niños (10%) abandonaron el estudio debido a efectos adversos respiratorios o abdominales importantes; 17 de 30 niños informaron de efectos adversos en sus casas, que se trataron con esteroides orales (17), adrenalina nebulizada (6) y adrenalina intramuscular (1). 6 sujetos del grupo de comparación tuvieron síntomas

				tras la ingestión accidental de leche
Combinación de tratamientos de ITO para la leche				
Keet et al. (2012) [42]; estudio clínico aleatorizado en el que se compararon la ITO y la ITSL para la leche	*n* = 30, 6-17 años	Uno de 10 del grupo de la ITSL, 6 de 10 sujetos del grupo ITSL/ITOB y 8 de 10 sujetos del grupo ITOA superaron la provocación con 8 g (p = 0,002, ITSL frente a ITO)	Las pruebas intraepidérmicas con LV tituladas y la expresión de los basófilos CD63 y CD203c disminuyeron; la IgG4 de la LV aumentó en todos los grupos; la IgE de la LV y la liberación espontánea de histamina disminuyeron solo en el grupo de la ITO	Después de la PAODCCP de cribado y del aumento progresivo inicial de la ITSL, los sujetos continuaron con el aumento progresivo de la ITSL hasta 7 mg diarios o comenzaron con la ITO hasta 1.000 mg (el grupo ITOB) o 2.000 mg (el grupo ITOA) de proteína de leche. Se realizó la PAO con 8 g de proteína de leche después de 12 y 60 semanas de mantenimiento. Si la PAO en la semana 60 era asintomática, se suspendía la IT y se repetía la PAO 1 y 6 semanas después. La ITO causó más efectos adversos sistémicos que la ITSL. Después de la evitación, 6 de 15 sujetos (3 de 6 sujetos del grupo ITOB y 3 de 8 sujetos del grupo ITOA) recuperaron la reactividad, 2 después de solo 1 semana
Nadeau et al. (2011) [35]; estudio de fase I, pequeño, abierto, no controlado, de la desensibilización oral rápida para la leche combinada con omalizumab	*n* = 11, 7-17 años	Nueve de 10 toleraron 1.000 mg de proteína de leche el día de inicio rápido; 1 sujeto se retiró debido a síntomas digestivos; 9 sujetos que alcanzaron una dosis diaria de 2.000 mg superaron la PAODCCP y una provocación	Tras 1 semana de ITO para la leche, la respuesta de los linfocitos T CD4+ a la leche se redujo. Después de 3 meses de ITO diaria con leche, la respuesta de los linfocitos T CD4+ a la leche se recuperó, con un cambio de la IL-4 a IFN-γ. La IgE específica frente a	Después de 9 semanas de omalizumab, se inició la ITO con leche. El omalizumab se suspendió en la semana 16; se continuó con la ITO con leche y se realizó una PAODCCP después de 24 semanas. La frecuencia media de las reacciones totales observadas

		abierta	la leche disminuyó; la IgG4 específica frente a la leche aumentó 15 veces	en la semana 24 fue del 1,6%; la mayoría fueron leves; el 0,3% fueron moderadas; el 0,1% graves
ITO para los cacahuetes				
Jones et al. (2009) [36]; estudio abierto	*n* = 39; edad promedio en el momento del inicio: 57,5 meses (rango, 12-111 meses)	Estudio abierto, seguimiento de 30 meses. 29 de 39 sujetos lo terminaron (74%), 27 (27 de 35, 77%) ingirieron 3,9 g de proteína de cacahuetes en la PAO final	*6 meses:* la titulación a punto final de la PIE y la activación de los basófilos disminuyeron significativamente *12-18 meses:* la IgE específica frente a cacahuetes disminuyó, la IgG4 aumentó. Los factores séricos inhibieron la formación de complejos IgE-cacahuetes en un estudio de unión de alérgenos facilitada por IgE. En un subgrupo de sujetos, la secreción de IL-10, IL-5, IFN-γ y TNF-α a partir de las CMSP aumentó a lo largo de un período de 6-12 meses. Los linfocitos Treg FoxP3+ específicos para el cacahuete aumentaron hasta los 12 meses y después disminuyeron. Micromatrices de linfocitos T: regulación descendente de genes en las rutas apoptósicas	Abandonos: 4 sujetos, debido a los efectos adversos (10%); 6 por motivos personales. La mayoría de los efectos adversos se resolvieron espontáneamente o con antihistamínicos *Fase de incremento de dosis:* reacciones leves/moderadas (% de las dosis totales): [43,44,45] Orofaríngeas: 69% Cutáneas: 62% Náuseas o dolor: 44% Diarrea/vómitos: 21% Sibilancias: 18% *Fase de mantenimiento:* (% de las dosis totales) Vías respiratorias altas: 29% Cutáneas: 24% Cualquier tratamiento: 0,7% de las dosis Adrenalina: dos sujetos (una dosis cada uno)
Clark et al. (2009) [38]	*n* = 4; series de casos; edad 9-13 años	Abierto; seguimiento de 6 semanas con una dosis de mantenimiento de 800 mg de harina de cacahuete; todos los sujetos toleraron significativamente más cacahuete en	Sin información	La ITO con cacahuetes se toleró; no se utilizó adrenalina para el tratamiento de efectos adversos

		la PAO final abierta que en la PAODCCP de referencia		
Blumchen et al. (2010) [37]	*n* = 23; edad 3,2-14,3 años	Después de la fase rápida, los pacientes toleraron una media de 0,15 g de cacahuetes. Veintidós de 23 pacientes continuaron con el protocolo a largo plazo. Después de una media de 7 meses, 14 (63%) de los pacientes alcanzaron la dosis protectora de 0,5-2 g de cacahuete. En la PAODCCP final, los pacientes toleraron una media de 1 g (rango 0,3-4 g) de cacahuetes en comparación con 0,2 g en la PAODCCP antes de la ITO (rango 0,02-1 g), $p = 0,002$	La IgG4 específica sérica frente a cacahuete aumentó, mientras que la producción de IL-5, IL-4 e IL-2 específicas del cacahuete por las CMSP disminuyó después de la ITO	El 2,6% de 6.137 dosis diarias totales produjeron efectos adversos de leves a moderados; en el 1,3% se produjeron síntomas de las vías respiratorias bajas. La ITO se suspendió en 4 de 22 (18%) sujetos debido a efectos adversos. No se utilizó adrenalina para el tratamiento de las reacciones
OTI para el huevo				
Buchanan et al. (2007) [46]; abierto	*n* = 7; promedio de edad 4 años (se excluyó a los sujetos con antecedentes de anafilaxia provocada por el huevo)	4/7 (57%)	La IgG frente a la clara de huevo aumentó significativamente desde el valor de referencia hasta los 24 meses ($p = 0,002$). En 5 sujetos se observó disminución de la IgE específica frente a la clara de huevo	Cuatro sujetos toleraron la PAO para el huevo realizada a los 24 meses. Dos (50%) reaccionaron a una PAO para la tolerancia 3 meses después de la interrupción del tratamiento
Burks y Jones (2008) [47]; estudio de seguimiento abierto de la ITO para el huevo en niños con alergia al huevo sin anafilaxis	*n* = 21	19/21		Dos de 21 no alcanzaron la dosis de mantenimiento de 300 mg de huevo al día. Estos 2 sujetos se retiraron del estudio debido a efectos adversos alérgicos casi a

				diario, entre ellos prurito, urticaria y dolor abdominal
Vickery et al. (2010) [48]; abierto	$n = 8$; promedio de edad 5 años (rango, 3-13 años)	6/8	El tamaño de los habones en la PIE y la IgE específica frente a ovomucoide disminuyeron, mientras que la IgG4 frente a ovomucoide aumentó durante la ITO. Se produjeron aumentos transitorios de las concentraciones de IL-10 y TGF-β provocados por el huevo; la proporción de producción de citocinas Th1:Th2 disminuyó	Los 6 niños que alcanzaron la dosis de mantenimiento promedio de 2.400 mg desarrollaron tolerancia clínica al huevo en una media de 33 meses de tratamiento. Pueden ser necesarios regímenes de dosificación individualizados para lograr un efecto terapéutico completo en algunos pacientes
Burks (2012) [28]; estudio clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo	$n = 55$ activo: 40 placebo: 15	Provocación a los 10 meses: el 55% del grupo activo la superó; el 0% del grupo placebo la superó Provocación a los 22 meses: el 75% del grupo activo la superó (desensibilización) Provocación a los 24 meses (6-8 semanas sin ITO): el 28% del grupo activo la superó (falta de respuesta sostenida)	El diámetro pequeño de los habones en las pruebas intraepidérmicas y el aumento de las concentraciones de anticuerpos IgG4 específica del huevo se asociaron a la superación de la provocación alimentaria oral a los 24 meses	Los resultados de este estudio clínico plantean inquietudes sobre la protección a largo plazo (falta de respuesta sostenida) que ofrece la ITO. Queda por determinar si una dosis de mantenimiento más alta y una mayor duración de la ITO pueden mejorar las tasas de falta de respuesta sostenida

BLG, β-lactoglobulina; CMSP, células mononucleares de la sangre periférica; CS, caseína; EE, esofagitis eosinófila; IT, inmunoterapia; LV, leche de vaca; PAO, provocación alimentaria oral; PAODCCP, PAO doble ciega, controlada con placebo; PIE, prueba intraepidérmica.

[a] Tasa de éxito definida como el consumo habitual del alimento comprobado durante al menos 6 meses.

A los 6 meses, la titulación de la PIE y la activación de los basófilos habían disminuido significativamente. Las concentraciones de anticuerpos IgE específicos para los cacahuetes disminuyeron a los 12-18 meses, mientras que las concentraciones de anticuerpos IgG4 específicos para los cacahuetes aumentaron mucho. En un subgrupo de pacientes estudiados, los factores séricos inhibieron la formación de complejos IgE-cacahuete en un estudio de la unión de alérgenos facilitada por IgE, y la secreción de IL-10, IL-5, IFN-γ y TNF-*α* por las células mononucleares de la sangre periférica estimuladas con cacahuetes *in vitro* aumentó durante un período de 6-12 meses. Los linfocitos Treg *forkhead box* P3 (FoxP3) positivos específicos de los cacahuetes aumentaron hasta los 12 meses y disminuyeron a partir de entonces, y las micromatrices de linfocitos T mostraron regulación descendente de los genes en las rutas apoptósicas.

En un estudio realizado en Alemania, 23 niños (promedio de edad, 5,6 años; rango, 3,2-14,3) con alergia grave a los cacahuetes confirmada mediante PAODCCP recibieron ITO con cacahuetes tostados [37]. La IgE específica del cacahuete media fue de 95,6 kU_A/l (rango, 3-2.071). Tras la PAODCCP de referencia, se inició una ITO rápida en el hospital con dosis crecientes de cacahuetes tostados triturados, 2-4 veces al día durante un máximo de 7 días. La dosis inicial fue de aproximadamente el 1% de la dosis umbral durante la provocación de referencia con cacahuetes. Si no se alcanzaba una dosis protectora de al menos 500 mg de cacahuetes, los niños continuaban con un protocolo de establecimiento a largo plazo aumentando la dosis cada 2 semanas hasta una dosis de mantenimiento de al menos 500 mg de cacahuetes. Después de 8 semanas de tratamiento de mantenimiento, el tratamiento se interrumpió durante 2 semanas antes de realizar la PAODCCP final. Después de una media de 7 meses, 14 de 23 (60%) niños alcanzaron la dosis protectora de 500 mg de cacahuetes. En la PAODCCP final, los niños toleraron una media de 1.000 mg (rango, 250-4.000 mg) en comparación con una media de 190 mg (rango, 20-1.000 mg) de cacahuetes en la PAODCCP de referencia. Hubo un aumento significativo de la IgG4 sérica específica del cacahuete y una disminución de la producción de IL-5, IL-4 e IL-2 provocada por el cacahuete por las CMSP *in vitro* después de la ITO.

Inmunoterapia oral para el huevo

En un estudio clínico reciente, multicéntrico, aleatorizado, 55 niños con alergia al huevo, con un promedio de edad de 7 años (rango, 5-11 años), recibieron ITO con polvo de clara de huevo con una dosis objetivo de mantenimiento de 2 g ($n = 40$) o un placebo ($n = 15$) [28]. Se utilizó el análisis de intención de tratar para evaluar todos los resultados clínicos. Cinco niños del grupo de la ITO y dos del grupo placebo abandonaron el estudio antes de la primera PAO. Los demás niños se sometieron a una PAO con 5 g de polvo de clara de huevo a los 10 meses. Veintidós niños (55%) del grupo de la ITO superaron la provocación en comparación con ninguno del grupo placebo. El estudio no fue ciego después de la PAO a los 10 meses. El grupo de la ITO continuó con la dosis de mantenimiento y el grupo placebo continuó con la evitación del huevo completo hasta la segunda provocación con 10 g de polvo de clara de huevo a los 22 meses (un paciente del grupo de la ITO se retiró antes de la segunda PAO). Treinta niños (75%) del grupo de la ITO superaron la PAO a los 22 meses, y el único niño elegible del grupo placebo (IgE específica de la clara de huevo < 2 kU_A/l) no superó la provocación. Se consideró que los demás niños del grupo placebo seguían siendo alérgicos al huevo (IgE específica de la clara de huevo ≥ 2 kU_A/l).

En los niños que superaron la PAO a los 22 meses se suspendió la ITO durante 2 meses. Once de 29 niños (27,5% de los 40 originales del grupo de la ITO) que se sometieron a la PAO a los 24 meses la superaron, lo que demuestra la falta de respuesta sostenida. El huevo se introdujo sin

restricciones en la dieta de estos niños. Los marcadores analíticos relacionados con la falta de respuesta sostenida (tolerancia) en la PAO a los 24 meses comprendían el aumento de la IgG4 específica de la clara de huevo y una disminución en el diámetro del habón en la PIE, pero no disminución de la activación de la IgE específica de la clara de huevo o de los basófilos.

Se obtuvieron resultados similares en varios estudios observacionales, aunque no se demostró que la ITO para el huevo acelere la adquisición natural de la tolerancia en un estudio aleatorizado pero no ciego [26,46-48].

Patrones de respuesta a la inmunoterapia oral alimentaria

De los estudios publicados surgen distintos patrones de respuesta a la ITO [27,32,36,37,49] (fig. 46.2). Aproximadamente, el 10-20% fracasa en la fase inicial rápida/de aumento progresivo (fracaso de la desensibilización) y se retira debido a reacciones adversas significativas. Alrededor del 10-20% no consigue alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo completa (desensibilización parcial). En general, aproximadamente el 50-77% tolera la dosis de mantenimiento. La mayoría de los niños toleró > 5 g del alimento durante el tratamiento [48]. No está claro si la falta de desensibilización se asocia al fenotipo más grave de la alergia alimentaria, a diferencia del éxito de la desensibilización, que puede asociarse a un fenotipo más leve y transitorio, y a una probabilidad mayor de resolución espontánea de la alergia alimentaria. A pesar de estos resultados alentadores, en tres metaanálisis recientes de la bibliografía publicada se llegó a la conclusión de que la evidencia actual es insuficiente para recomendar la ITO en la práctica clínica y se solicitó que se realizaran estudios controlados doble ciegos a gran escala, bien hechos [43,44,50].

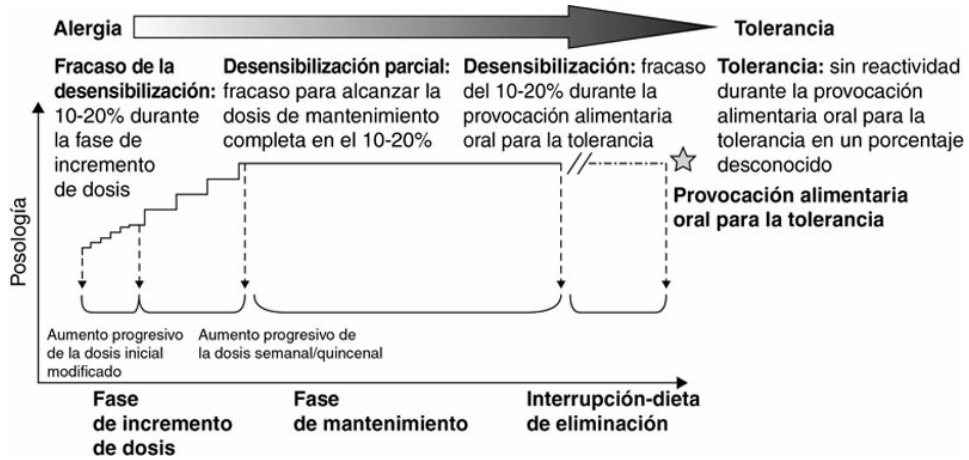


FIGURA 46.2 Patrones de las respuestas a la inmunoterapia oral alimentaria.
Reproducido a partir de la referencia bibliográfica 5, con autorización.

Inmunoterapia sublingual

La ITSL representa otro enfoque para producir la desensibilización, y se analiza con detalle en la tabla 46.3. Existen informes de casos de ITSL con éxito para la leche, el kiwi, la avellana, el melocotón y los cacahuetes [45,51-54,55]. En la ITSL, el extracto alérgeno del alimento se mantiene en la boca durante 2-3 minutos y después se escupe. Generalmente, la dosis inicial es de 100 a 1.000 veces menor que en la ITO, pero la ITSL suele tolerarse mejor y la tasa de reacciones adversas sistémicas es más baja, aunque el grado de desensibilización parece ser menor que con la ITO.

Tabla 46.3

Estudios clínicos sobre la inmunoterapia sublingual para alimentos específicos.

Estudio	Sujetos	Tasa de éxito[a]	Cambios inmunológicos	Efectos adversos/comentarios
LECHE DeBoissieu y Dupont (2006) [45]; estudio piloto abierto	*n* = 8, niños	Siete de 8; después de 6 meses de ITSL con leche, la dosis umbral de leche aumentó desde un valor de referencia medio de 39 ml a 143 ml ($p < 0,01$)	No estudiado	Después de la PAO de referencia con leche, se comenzó la ITSL con 0,1 ml de leche durante 2 semanas, aumentando 0,1 ml cada 15 días hasta 1 ml/día. Un niño se retiró debido a los efectos adversos digestivos
AVELLANA Enrique et al. (2005), (2008) [51,52]; estudio DCCP aleatorizado	*n* = 23, adultos, (54,5% con síntomas de alergia a las avellanas)	El 50% de los sujetos sometidos a la ITSL toleró 20 g de avellanas en la PAODCCP de seguimiento, frente al 9% del grupo placebo	Las concentraciones séricas de IgG4 frente a la avellana y de IL-10 total aumentaron solo en el grupo de la ITSL, pero no hubo diferencias en las concentraciones de IgE de la avellana antes y después de la ITSL	Todos los sujetos que siguieron la ITSL alcanzaron la dosis máxima con un protocolo rápido de 4 días, seguido por una dosis de mantenimiento diaria (188,2 μg de Cor a 1 y 121,9 μg de Cor a 8, los principales alérgenos de la avellana). Después de 5 meses, la dosis umbral media de avellana aumentó de 2,3 g a 11,6 g en el grupo activo ($p = 0,02$) en comparación con 3,5 a 4,1 g en el grupo placebo (no significativo)
MELOCOTÓN *(Pru p 3)* Fernández-Rivas et al. (2009) [53]; estudio DCCP aleatorizado	*n* = 37, adultos	En los sujetos tratados con ITSL (*n* = 37), las dosis umbral de Pru p 3 para las reacciones locales (generalmente prurito oral) durante una PAODCCP fue 9 veces superior y para las reacciones sistémicas (generalmente, molestias digestivas o rinitis leve) fue 3 veces más alta después de 6 meses de ITSL en comparación con las dosis umbral antes	La IgE específica para Pru p 3 recombinante aumentó tanto en el grupo activo ($p < 0,001$) como en el grupo placebo ($p = 0,03$), aunque a los 6 meses el aumento solo seguía siendo significativo en el grupo activo (activo 4,2, $p < 0,001$; placebo 4, $p = 0,08$, *T*-test). La IgG4 para la Pru p 3 nativa aumentó significativamente en el grupo activo	La ITSL para el melocotón se toleró bien

		de la ITSL. Por el contrario, no se produjeron cambios significativos de la dosis umbral de Pru p 3 en los sujetos tratados con el placebo	($p = 0,007$), pero no en el grupo placebo ($p = 0,2$)	
CACAHUETES Kim (2011) [54]; estudio DCCP	$n = 18$, 1-11 años de edad	En la PAODCCP después del tratamiento, el grupo de la ITSL ingirió 20 veces más cacahuetes que el grupo placebo; media, 1.710 mg frente a 85 mg; $p = 0,011$	Los habones en la PIE ($p = 0,02$) y la capacidad de respuesta a los cacahuetes de los basófilos disminuyeron. La IgE específica frente a cacahuete aumentó durante 4 meses ($p = 0,002$) y disminuyó durante los siguientes 8 meses ($p = 0,003$); la IgG4 para cacahuete aumentó ($p = 0,014$). La IgA salival para cacahuete aumentó en los sujetos que siguieron la ITSL, y se relacionaba positivamente con el resultado de la PAODCCP [24]	Después de 6 meses de aumento progresivo de la dosis y de 6 meses de seguir con la dosis de mantenimiento se realizó una PAODCCP para el cacahuete. Los efectos adversos de la posología fueron principalmente bucofaríngeos y se resolvieron sin tratamiento. Los pacientes pueden tolerar mejor la ITSL

Comparación directa: inmunoterapia oral frente a inmunoterapia sublingual para la leche

Treinta niños (de 6 a 17 años) con alergia a la leche se asignaron al azar para recibir ITSL o ITSL seguida por ITO [42]. Después de la PAODCCP de cribado y el aumento progresivo de la ITSL inicial, los sujetos continuaron con el aumento progresivo de la ITSL hasta 7 mg diarios o comenzaron la ITO hasta 1.000 mg (el grupo ITOB) o 2.000 mg (el grupo ITOA) de proteína de leche. Se realizaron pruebas de provocación con 8 g de proteína de leche después de 12 y 60 semanas de mantenimiento. Después del tratamiento, 1 de 10 sujetos del grupo de la ITSL, 6 de 10 del grupo de la ITSL/ITOB y 8 de 10 del grupo de la ITOA superaron la provocación con 8 g ($p = 0,002$, ITSL frente a ITO). Después de interrumpir la ITSL, 6 de 15 pacientes (3 de 6 del grupo de la ITOB y 3 de 8 del grupo de la ITOA) reaccionaron otra vez a la provocación con leche, 2 después de solo 1 semana. Las reacciones sistémicas fueron más frecuentes durante la ITO que durante la ITSL. Al final del tratamiento, la PIE con leche con titulación a punto final y la expresión de los basófilos CD63 y CD203c habían disminuido y las concentraciones de IgG4 específica de la leche habían aumentado en todos los grupos, mientras que la IgE específica de la leche y la liberación espontánea de histamina disminuyeron solo en el grupo de la ITO. En este estudio, la ITO para la leche fue más eficaz para la

desensibilización a la leche que la ITSL sola, pero se produjeron más efectos adversos sistémicos con la ITO.

Los datos preliminares de la ITO y la ITSL con alimentos indican un efecto beneficioso del tratamiento, aunque en la primera son frecuentes las reacciones adversas importantes. Antes de que estos tratamientos puedan utilizarse en la práctica clínica, es necesario realizar más estudios para determinar las dosis óptimas de mantenimiento y la duración, el grado de protección y la eficacia para diferentes edades, la gravedad y el tipo de las alergias alimentarias que responden al tratamiento, y la necesidad de protección de los pacientes durante la administración en sus casas [50,44,56,57]. Debe investigarse la combinación de enfoques, como el tratamiento previo con anti-IgE, la inducción de la ITSL para la ITO y la inmunoterapia con alimentos múltiple basada en los perfiles alérgicos de los alimentos individuales, para determinar los regímenes óptimos individualizados para cada paciente.

Inmunoterapia epicutánea

Una ruta alternativa para administrar el alérgeno es a través de un parche epicutáneo. En el modelo con ratones, los linfocitos T purificados a partir de ganglios linfáticos mesentéricos (GLM) de ratones inmunizados por vía oral con ovoalbúmina transfirieron la inflamación cutánea alérgica a los receptores indiferenciados a los que se realizaron provocaciones cutáneas con ovoalbúmina. Estos resultados indican que la exposición cutánea a antígenos alimentarios puede reprogramar los linfocitos T efectores *homing* intestinales en los GL para expresar receptores *homing* cutáneos [58]. La administración epicutánea de cacahuetes a ratones sensibilizados produjo una disminución de la eosinofilia y de la expresión de las citocinas Th2 en el tejido esofágico, disminución de la IgE específica de los cacahuetes sérica, y aumento de la IgG2 específica de los cacahuetes, lo que indica que la administración del antígeno por vía epicutánea podría reducir los efectos adversos digestivos de la ITO [59].

En un pequeño estudio clínico piloto, 18 niños con alergia a la leche de vaca (media de edad de 3,8 años, rango de 10 meses a 7,7 años) se distribuyeron al azar 1:1 para recibir inmunoterapia epicutánea (ITEC) activa o un placebo [60]. La ALV se confirmó mediante una PAO de referencia y se estableció la dosis umbral de leche. Se aplicó a los niños 1 mg de leche desnatada en polvo o 1 mg de glucosa como placebo en la piel bajo el parche durante 48 horas, tres veces a la semana durante 3 meses. Los niños del grupo de la ITEC tuvieron una tendencia hacia el aumento de las dosis umbral en la PAO de seguimiento con leche, desde una media de 1,8 ml al inicio del estudio a 23,6 ml a los 3 meses; no hubo ningún cambio en el grupo placebo. A los 3 meses, no hubo cambios significativos de las concentraciones de IgE específica de la leche desde el valor de referencia en ninguno de los grupos. Los efectos adversos más frecuentes fueron prurito local y eccema en el sitio donde se

aplicó la ITEC. No hubo reacciones sistémicas graves, pero un niño tuvo episodios de diarrea repetidos después de la ITEC. Es necesario evaluar más la ITEC para la alergia alimentaria.

Inmunoterapia con proteínas alimentarias modificadas genéticamente

El riesgo de una reacción alérgica inmediata durante la inmunoterapia puede reducirse alterando los sitios de unión de los anticuerpos IgE (epítopos) con mutaciones puntuales introducidas mediante mutagenia dirigida al sitio o por polimerización de proteínas [61] (tabla 46.4). Los alérgenos modificados pueden combinarse con adyuvantes bacterianos (como *Listeria monocytogenes* muertas por calor (LMMC) o *E. coli* muertas por calor, (EMC)) para mejorar el sesgo de Th1 [70]. Se utilizó como adyuvante una cepa no patógena de *E. coli* que expresa proteínas del cacahuete modificadas, y la vacuna se administró por vía rectal [62]. Ratones C3H/HeJ alérgicos al cacahuete recibieron 0,9 (dosis baja), 9 (dosis media) o 90 (dosis alta) μg de *E. coli* muertas por calor que expresan proteínas modificadas Ara h 1-3 (EMC-MP123), un vector que contiene EMC (V-EMC) solo, o un vehículo solo una vez a la semana durante 3 semanas por vía rectal. Se hizo una provocación con cacahuetes a los ratones 2 semanas después de la última dosis de la vacuna, y después a intervalos mensuales durante 2 meses más. Tras la primera provocación con cacahuetes, en los grupos tratados con las tres dosis de EMC-MP123 y con V-EMC había disminuido la gravedad de la anafilaxia ($p < 0,01$, 0,01, 0,05, 0,05, respectivamente) en comparación con el grupo de referencia. Sin embargo, solo los ratones tratados con dosis medias y altas de EMC-MP123 seguían protegidos 10 semanas después del tratamiento. Las concentraciones de IgE para los cacahuetes eran más bajas en todos los grupos tratados con EMC-MP123 ($p < 0,001$). En ensayos *in vitro*, los esplenocitos estimulados con cacahuete de los ratones tratados con dosis altas de EMC-MP123 produjeron significativamente menos IL-4, IL-13, IL-5 e IL-10. En el momento de la provocación final, la síntesis de IFN-γ y TGF-β era significativamente mayor en comparación con los ratones del grupo de referencia. Se ha terminado un estudio de fase I sobre la seguridad clínica en 10 adultos con alergia a los cacahuetes. Las dosis se aumentaron rápidamente hasta el mantenimiento con una duración total de 20 semanas. Inesperadamente, cinco de los sujetos experimentaron síntomas adversos, dos de ellos necesitaron adrenalina debido a síntomas anafilácticos. Los sujetos que reaccionaron a EMP-123 no tenían anticuerpos IgE que se unieran a los epítopos modificados o no modificados de manera diferente que los cinco sujetos que no experimentaron ningún síntoma, por lo que no está clara la causa de sus reacciones alérgicas adversas. Hubo una disminución significativa de la titulación a punto final de la prueba cutánea después de 20 semanas, pero ningún cambio significativo de la IgE o la IgG4 específicas frente a cacahuete en el suero. En estudios futuros podrían utilizarse bacterias probióticas como adyuvantes bacterianos para evitar los problemas de la excesiva estimulación de Th1 por bacterias patógenas muertas [71,72].

Tabla 46.4

Inmunoterapia con alérgenos recombinantes modificados para la alergia alimentaria evaluada en estudios preclínicos en modelos murinos.

Tratamiento	Mecanismo de acción	Efectos	Comentarios
Bacterias muertas por calor mixtas o que contienen proteínas del cacahuete modificadas Li et al. (2003) [62]	Regulación ascendente de las respuestas de las citocinas Th1 y Treg	Protección contra la anafilaxia por cacahuetes en los ratones, dura hasta 10 semanas después del tratamiento	Problemas debido a la toxicidad de las bacterias adyuvantes, estimulación excesiva de Th1, y posibilidad de autoinmunidad; *E. coli* muertas por calor que expresan alérgenos del cacahuete modificados administradas por vía rectal se ven como el abordaje más seguro para los estudios futuros en los seres humanos; se ha terminado un estudio piloto de fase I en adultos
Inmunoterapia con péptidos Li et al. (2001) [63]	Los péptidos solapados (10-20 aminoácidos) cubren toda la secuencia proteica. Se elimina la unión a los mastocitos, se conservan las respuestas de los linfocitos T	Protección contra la anafilaxia por cacahuetes	Mejor perfil de seguridad que la IT convencional, no requiere la identificación de los epítopos de unión a la IgE
Inmunoterapia con ADN de plásmidos Li et al. (1999) [64]	Respuestas humoral y celular prolongadas debido a los motivos CpG de la cadena principal del ADN	Protección frente a la anafilaxia por cacahuetes en los ratones AKR/J, pero produce anafilaxia en los ratones C3H/HeJ ($H\text{-}2^{k}$); no afecta a las concentraciones de IgE específica frente a cacahuete	Problemas graves con respecto a: 1) la seguridad debido a los efectos dependientes de la cepa; 2) estimulación excesiva de Th1 y autoinmunidad
Inmunoterapia con secuencias inmunoestimulantes (ISS-ODN) Srivastava et al. (2001) [65]	Sesgo de Th1 potente a través de la activación de las células presentadoras de antígeno, las células citolíticas naturales y los linfocitos B; aumento de las citocinas Th1	Protección frente a la sensibilización al cacahuete	No se ha observado que invierta la alergia a los cacahuetes establecida, problemas debido a la excesiva estimulación de Th1 y la autoinmunidad
Inmunoterapia con cacahuete recombinante modificado genéticamente Srivastava et al. (2002)	Eliminación/notable disminución de la unión a los mastocitos, respuestas de las células T	Protección contra la anafilaxia por cacahuetes	Más seguridad que la IT convencional, requiere identificar los sitios de unión a la IgE

[61]	comparables a los cacahuetes nativos		
Proteína de fusión de la inmunoglobulina humana Fc-Fc Zhang et al. (2004) [66], Kepley et al. (2004) [67], Zhu (2005) [68]	La proteína de fusión forma enlaces cruzados entre los receptores FcεRI de alta afinidad y los receptores FCγRIIb de baja afinidad en los mastocitos y los basófilos	La proteína de fusión inhibe la desgranulación de los mastocitos y los basófilos	Una proteína de fusión Fc-Fel d 1 humana inhibió la desgranulación mediada por Fel d 1 en basófilos humanos purificados de pacientes alérgicos a los gatos y bloqueó las respuestas alérgicas en un modelo en ratones. Puede utilizarse un enfoque parecido para la alergia alimentaria
BSA conjugado con azúcar Zhou et al. (2010) [69]	El BSA conjugado con manósido (Man_{51}-BSA) se dirigió a las células dendríticas de la lámina propia que expresan SIGNR-1 y promovió los linfocitos Treg CD4+ de tipo 1	Los ratones sensibilizados con Man_{51}-BSA estaban protegidos de la anafilaxia debido al BSA y al Man_{51}-BSA	Los alérgenos alimentarios modificados con azúcar podrían utilizarse para provocar la tolerancia oral al dirigirse a SIGNR-1 y las células dendríticas de la lámina propia

IT, inmunoterapia.

Otros enfoques específicos de antígeno

En estudios animales se han evaluado otros enfoques diversos para la alergia alimentaria, como se indica en la tabla 46.4, entre ellos la inmunoterapia con péptidos, la inmunización con ADNp, la inmunoterapia CpG o la proteínas de fusión de la inmunoglobulina humana Fc-Fc [63-65,68,69,73-76].

Tratamiento no específico de alérgeno

En estudios clínicos se han evaluado varios tratamientos nuevos que no son específicos para alérgenos individuales, como el tratamiento anti-IgE, la FAHF-2, los probióticos y el tratamiento con *Trichuris suis*. Otros enfoques preclínicos son las bacterias probióticas transfectadas con IL-10 e IL-12 y los receptores de tipo *toll* [71,72,77] (tabla 46.5).

Tabla 46.5

Tratamiento no específico de alérgeno para la alergia alimentaria.

Tratamiento	Mecanismo de acción	Efectos	Comentarios
Estudios clínicos			
Anti-IgE monoclonal Leung et al. (2003) [78]	Se une a la IgE circulante, impide los depósitos de IgE en los mastocitos, bloquea la desgranulación, interfiere con la presentación de antígeno por los linfocitos B y las células dendríticas facilitada por IgE	Mejora los síntomas del asma y la rinitis alérgica, protección frente a la anafilaxia por cacahuetes en el 75% de los pacientes tratados (grupo de la dosis más alta)	Por vía subcutánea a intervalos mensuales o cada 2 semanas, no se conocen las consecuencias a largo plazo de la depleción de la IgE; puede combinarse con la ITO para alimentos específicos [35]
Hierbas chinas FAHF-2 Wang et al. (2010), Patil et al. (2011) [79,80]	*Regulación ascendente de las citocinas Th1:* IFN-γ, IL-12 *Regulación descendente de las citocinas Th2:* IL-4, IL-5, IL-13, disminución de la proliferación de IgE de alérgeno y de linfocitos T para los cacahuetes	Invierte la inflamación alérgica en las vías respiratorias, protege a los ratones de la anafilaxia producida por los cacahuetes durante períodos prolongados de tiempo	Oral, generalmente es seguro y se tolera bien; los estudios actuales se centran en la identificación de los componentes herbales activos fundamentales de la fórmula de 9 hierbas y en establecer la posología adecuada en estudios de fase 1 y 2
Probióticos y prebióticos	Aumento de la IgA y la IL-10, supresión del TNF-α, disminución de la activación de los linfocitos T provocada por la caseína y de CD4 soluble circulante, y de la señalización del receptor de tipo *toll* 4	Los suplementos prenatales, maternos y posnatales a los lactantes durante 6 meses disminuyeron la prevalencia de la DA a los 2 y 7 años de edad [81]. En 830 lactantes a término, sanos, de bajo riesgo para la atopia [82] la prevalencia acumulada de DA al año de edad fue del 5,7% en los lactantes alimentados con fórmulas a base de leche de vaca con prebióticos, comparado con el 9,7% de los lactantes del grupo de control que no tomaron prebióticos ($p = 0,04$)	Generalmente seguro, bien tolerado y rentable
Tratamiento con huevos de *Trichurissuis* Summers et al. (2005)	Estimulación de la síntesis de IL-10	En un modelo de la alergia alimentaria en ratones, protección contra la sensibilización de la IgE para alimentos y la anafilaxia [85]	Seguro y proporcionó una mejoría clínica de la enfermedad de Crohn y la colitis

[83,84]			ulcerosa; ningún efecto beneficioso en adultos con rinitis alérgica [86]. Alta prevalencia de efectos adversos digestivos [87]
Preclínicos (modelos murinos)			
Lactococcus lactis transfectados con IL-10 Frossard et al. (2007) [71]	Disminución de la IgE y la IgG1 séricas; aumento de la IgA, intestinal y la IL-10 sérica	El tratamiento previo de ratones jóvenes antes de la sensibilización con β-lactoglobulina en presencia de la toxina del cólera les protegió contra la anafilaxia en las provocaciones alimentarias orales	Las bacterias probióticas pueden aplicarse a la administración de alérgenos modificados genéticamente en los seres humanos porque su seguridad es mayor
L. lactis transfectados con IL-12 y β-lactoglobulina Cortes-Pérez et al. (2009) [72]	Disminución de la IgG1 en el suero y en el LBA; disminución de la IL-4 y aumento de la producción del IFN-γ por los esplenocitos estimulados por la β-lactoglobulina	La coadministración intranasal de *L. lactis* vivos transfectados con IL-12 y β-lactoglobulina inhibió las reacciones alérgicas en ratones	Las bacterias probióticas diseñadas genéticamente para liberar IL-12 y alérgenos alimentarios pueden ser útiles para prevenir la sensibilización de la IgE a los alimentos
Agonista del receptor de tipo *toll* 9 Zhu et al. (2007) [77]	Inducción de las respuestas Th1 mucosa y sistémica; disminución de la IgE y la IgG2 específicas de los cacahuetes	La administración oral de agonistas de TLR-9 disminuyó la inflamación digestiva y protegió a los ratones de la anafilaxia por cacahuetes	Efecto protector que se observa durante la sensibilización y en ratones ya sensibilizados

Anti-IgE monoclonales humanizados

Los anticuerpos IgG1 anti-IgE monoclonales humanizados de ratones se unen a la región constante (tercer dominio de la región Fc) de las moléculas de anticuerpos IgE e impiden que la IgE se una a los receptores de alta afinidad FcεRI que se expresan en los mastocitos y los basófilos, y a los receptores de baja afinidad FcεRII que se expresan en los linfocitos B, las células dendríticas y las células epiteliales intestinales. Al disminuir la IgE libre debido al tratamiento anti-IgE, la expresión de los receptores FcεRI en los mastocitos y los basófilos se regula hacia abajo, por lo que disminuye la activación y la liberación de histamina y otros mediadores inflamatorios [88]. Además, parece que los anticuerpos anti-IgE inhiben la captación de antígenos facilitada por IgE por los linfocitos B y las células presentadoras de antígeno, lo que inhibe la síntesis de anticuerpos IgE.

En un estudio clínico multicéntrico se comprobaron los anticuerpos anti-IgE monoclonales humanizados (Hu-901) en 84 adultos alérgicos a los

cacahuetes [78] (v. tabla 46.5). La alergia a los cacahuetes se confirmó mediante PAODCCP. Los sujetos se asignaron al azar 3:1 para recibir Hu-901 a una dosis de 150, 300 o 450 mg o un placebo, por vía subcutánea una vez al mes hasta cuatro dosis. Las PAO con cacahuetes se repitieron dentro de las 2-4 semanas después de la cuarta dosis anti-IgE. En el grupo de la dosis más alta de anti-IgE (450 mg), la dosis umbral aumentó significativamente desde la mitad de un grano de cacahuete (178 mg) hasta nueve granos de cacahuete (2.805 mg). La dosis umbral no cambió en alrededor del 25% de los sujetos tratados con la dosis más alta de Hu-901, lo que indica que es posible que el tratamiento anti-IgE no sea útil para un subgrupo de pacientes o que necesiten dosis más altas de protección. Un estudio controlado sobre una molécula diferente de anticuerpos anti-IgE (omalizumab) en niños alérgicos a los cacahuetes se terminó antes de tiempo porque se produjeron dos reacciones alérgicas graves durante la provocación de cribado con cacahuetes antes del tratamiento que causaron problemas graves de seguridad [89].

Medicina tradicional china

En la medicina tradicional china (MTC) se han utilizado hierbas durante siglos, aunque no para las alergias alimentarias. En el estudio inicial sobre la MTC se comprobó una fórmula herbal (FAHF-1) que contiene 11 hierbas en ratones alérgicos a los cacahuetes [90]. En la MTC, las hierbas que contiene la FAHF-1 se han utilizado para el tratamiento de infecciones parasitarias, la gastroenteritis y el asma. La FAHF-1 protegió a los ratones alérgicos a los cacahuetes contra la anafilaxia. Redujo la desgranulación de los mastocitos, la liberación de histamina, las concentraciones séricas de IgE específica de los cacahuetes y la proliferación de linfocitos *in vitro* provocada por los cacahuetes, así como la síntesis de IL-4, IL-5 e IL-13, pero no del interferón-γ. No tuvo efectos tóxicos en el hígado o los riñones.

Una fórmula de nueve hierbas, la FAHF-2, bloqueó completamente la anafilaxia durante las PAO con cacahuetes hasta 5 meses después del tratamiento [91]. Esta protección estaba mediada por el interferón-γ producido por los linfocitos T CD8+ [92,93]. Cada hierba proporcionaba algún grado de protección, pero ninguna de ellas ofrecía una protección equivalente a la FAHF-2 completa, lo que indica sinergia entre las hierbas. En ratones con anafilaxia por cacahuetes, la reducción de los basófilos en la sangre periférica comenzó después de 1 semana de tratamiento y continuó durante al menos 4 semanas tras el tratamiento. El número y la expresión de FcεRI en los mastocitos peritoneales también habían disminuido significativamente 4 semanas después del tratamiento. En las células MC/9 tratadas con FAHF-2 se observó una disminución significativa de la expresión de FcεRI provocada por IgE, la expresión de la subunidad FcεRI ARNm, la proliferación y la liberación de histamina, durante la provocación. La fracción-2 de la FAHF-2 inhibe la desgranulación de las células RBL-2H3 y los mastocitos humanos. Tres compuestos de la fracción 2, berberina, palmitina y jatrorricina,

inhibieron la desgranulación de las células RBL-2H3 a través de la supresión de la fosforilación de la tirosina cinasa del bazo [94]. Además, en un modelo de alergia alimentaria múltiple en ratones, la FAHF-2 previno la anafilaxia provocada por los cacahuetes, el huevo y el pescado [95].

Recientemente, en un estudio de fase 1, aleatorizado, con aumento progresivo de la dosis, DCCP, en el que participaron 19 sujetos (12-45 años) con alergia a los cacahuetes y los frutos secos, se observó que la FAHF-2 era segura y se toleraba bien [79]. Las concentraciones séricas de IL-5 disminuyeron en el grupo de tratamiento activo después de 7 días de tratamiento con FAHF-2. En ensayos *in vitro*, la síntesis de IL-5 disminuyó, mientras que el interferón-γ y la IL-10 aumentaron en las CMSP estimuladas con alérgenos cultivadas con FAHF-2. Se está realizando un estudio de fase 2 extendido sobre la seguridad y la eficacia en pacientes de 12-45 años con alergia a los cacahuetes, los frutos secos, el sésamo, el pescado o el marisco [80].

Conclusiones

La alergia alimentaria es un problema cada vez más frecuente en los países occidentalizados y existe una necesidad médica no cubierta de un tratamiento eficaz. Entre la gran cantidad de nuevos enfoques, las estrategias que es más probable que lleguen a la práctica clínica en el futuro más inmediato son la fórmula herbal china FAHF-2 y la ITO sola o combinada con anticuerpos anti-IgE, aunque tienen que validarse más en estudios clínicos grandes antes de que puedan utilizarse en la práctica clínica. Las dietas que contienen leche y huevo que se han sometido a altas temperaturas (en productos horneados) representan un enfoque alternativo para la ITO alimentaria y ya están cambiando el paradigma de la dieta de evitación estricta en los niños alérgicos a la leche y el huevo.

Bibliografía

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. *Annu Rev Med*. 2009;60:261–277.
2. Branum AM, Lukacs S. Food Allergy Among US. Children: Trends in Prevalence and Hospitalizations. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2008.
3. Boyce J, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6 Suppl):S1–S58.
4. Schofield AT. A case of egg poisoning. *Lancet*. 1908;1:716.
5. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):558–573: quiz 574-575.
6. Cooke SK, Sampson HA. Allergenic properties of ovomucoid in man. *J Immunol*. 1997;159(4):2026–2032.
7. Chatchatee P, Järvinen KM, Bardina L, et al. Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on alpha(s1)-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(2):379–383.
8. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):342–347.
9. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, et al. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(5):977–983.
10. Wanich N, Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, et al. Allergen-specific basophil suppression associated with clinical tolerance in patients with milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(4):789–794.
11. Shreffler WG, Wanich N, Moloney M, et al. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(1):43–52.
12. Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(2):473–480: e1.
13. Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, et al. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):125–131.
14. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, et al. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90(2):256–262.
15. Nelson HS, Lahr J, Rule R, et al. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(6 Pt. 1):744–751.

16. Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy*. 1998;28:1368–1373.
17. Asero R. How long does the effect of birch pollen injection SIT on apple allergy last? *Allergy*. 2003;58(5):435–438.
18. Bolhaar ST, Tiemessen MM, Zuidmeer L, et al. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(5):761–769.
19. Alonso R, Enrique E, Pineda F, et al. An observational study on outgrowing food allergy during non-birch pollen-specific, subcutaneous immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;143(3):185–189.
20. Bucher X, Pichler WJ, Dahinden CA, et al. Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut. *Allergy*. 2004;59(12):1272–1276.
21. Kinaciyan T, Jahn-Schmid B, Radakovics A, et al. Successful sublingual immunotherapy with birch pollen has limited effects on concomitant food allergy to apple and the immune response to the Bet v 1 homolog Mal d 1. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):937–943.
22. Kopac P, Rudin M, Gentinetta T, et al. Continuous apple consumption induces oral tolerance in birch-pollen-associated apple allergy. *Allergy*. 2012;67(2):280–285.
23. Vickery BP, Scurlock AM, Jones SM, et al. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):576–584.
24. Kulis M, Saba K, Kim EH, et al. Increased peanut-specific IgA levels in saliva correlate with food challenge outcomes after peanut sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):1159–1162.
25. Bedoret D, Singh AK, Shaw V, et al. Changes in antigen-specific T-cell number and function during oral desensitization in cow's milk allergy enabled with omalizumab. *Mucosal Immunol*. 2012;5(3):267–276.
26. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, et al. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy*. 2007;62(11):1261–1269.
27. Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, et al. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy*. 2005;60(10):1320–1322.
28. Burks AW, Jones SM, Wood RA, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med*. 2012;367(3):233–243.
29. Patriarca C, Romano A, Venuti A, et al. Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1984;12(4):275–281.

30. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, et al. Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization 1. *Hepatogastroenterology*. 1998;45(19):52–58.
31. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Allerg Immunol(Paris)*. 2007;39(1):12–19.
32. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(6):1154–1160.
33. Narisety SD, Skripak JM, Steele P, et al. Open-label maintenance after milk oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3):610–612.
34. Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(2):274–280.
35. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, et al. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(6):1622–1624.
36. Jones SM, Pons L, Roberts JL, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):292–300: 300.e1-e97.
37. Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):83–91.
38. Clark AT, Islam S, King Y, et al. Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy. *Allergy*. 2009;64(8):1218–1220.
39. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(3):459–465.
40. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, et al. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy*. 2004;59(9):980–987.
41. Longo G, Barbi E, Berti I, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):343–347.
42. Keet CA, Frischmeyer-Guerrerio PA, Thyagarajan A, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):448–455: 455.e1-e5.
43. Fisher HR, du Toit G, Lack G. Specific oral tolerance induction in food allergic children: is oral desensitisation more effective than allergen avoidance?: a meta-analysis of published RCTs. *Arch Dis Child*. 2011;96(3):259–264.

44. Brozek JL, Terracciano L, Hsu J, et al. Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(3):363–374.
45. De Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy*. 2006;61(10):1238–1239.
46. Buchanan AD, Green TD, Jones SM, et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(1):199–205.
47. Burks AW, Jones SM. Egg oral immunotherapy in non-anaphylactic children with egg allergy: follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):270–271.
48. Vickery BP, Pons L, Kulis M, et al. Individualized IgE-based dosing of egg oral immunotherapy and the development of tolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(6):444–450.
49. Staden U, Blumchen K, Blankenstein N, et al. Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):418–419.
50. Sheikh A, Nurmatov U, Venderbosch I, et al. Oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy: systematic review of six case series studies. *Prim Care Respir J*. 2012;21(1):41–49.
51. Enrique E, Pineda F, Malek T, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract 2. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(5):1073–1079.
52. Enrique E, Malek T, Pineda F, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a follow-up study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(3):283–284.
53. Fernandez-Rivas M, Garrido Fernández S, Nadal JA, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru 3 quantified peach extract. *Allergy*. 2009;64(6):876–883.
54. Kim EH, Bird JA, Kulis M, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):640–646: e1.
55. Kerzl R, Simonowa A, Ring J, et al. Life-threatening anaphylaxis to kiwi fruit: protective sublingual allergen immunotherapy effect persists even after discontinuation. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(2):507–508.
56. Thyagarajan A, Varshney P, Jones SM, et al. Peanut oral immunotherapy is not ready for clinical use. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):31–32.
57. Fisher HR, Toit GD, Lack G. Specific oral tolerance induction in food allergic children: is oral desensitisation more effective than allergen avoidance?: A meta-analysis of published RCTs. *Arch Dis Child*. 2010;96(3):259–264.

58. Oyoshi MK, Elkhal A, Scott JE, et al. Epicutaneous challenge of orally immunized mice redirects antigen-specific gut-homing T cells to the skin. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2210–2220.
59. Mondoulet L, Dioszeghy V, Ligouis M, et al. Epicutaneous immunotherapy on intact skin using a new delivery system in a murine model of allergy. *Clin Exp Allergy*. 2009;40(4):659–667.
60. Dupont C, Kalach N, Soulaines P, et al. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):1165–1167.
61. Srivastava KD, Li XM, King N, et al. Immunotherapy with modified peanut allergens in a murine model of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:S287.
62. Li XM, Srivastava K, Grishin A, et al. Persistent protective effect of heat-killed Escherichia coli producing "engineered," recombinant peanut proteins in a murine model of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(1):159–167.
63. Li S, Li XM, Burks AW, et al. Modulation of peanut allergy by peptide-based immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:S233.
64. Li XM, Huang CK, Schofield BH, et al. Strain-dependent induction of allergic sensitization caused by peanut allergen DNA immunization in mice. *J Immunol*. 1999;160:1378–1384.
65. Srivastava K, Li XM, Bannon GA, et al. Investigation of the use of ISS-linked Ara h2 for the treatment of peanut-induced allergy [Abstract]. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:S233.
66. Zhang K, Kepley CL, Terada T, et al. Inhibition of allergen-specific IgE reactivity by a human Ig Fcgamma-Fcepsilon bifunctional fusion protein. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):321–327.
67. Kepley CL, Taghavi S, Mackay G, et al. Co-aggregation of FcgammaRII with FcepsilonRI on human mast cells inhibits antigen-induced secretion and involves SHIP-Grb2-Dok complexes. *J Biol Chem*. 2004;279(34):35139–35149.
68. Zhu D, Kepley CL, Zhang K, et al. A chimeric human-cat fusion protein blocks cat-induced allergy. *Nat Med*. 2005;11(4):446–449.
69. Zhou Y, Kawasaki H, Hsu SC, et al. Oral tolerance to food-induced systemic anaphylaxis mediated by the C-type lectin SIGNR1. *Nat Med*. 2010;16(10):1128–1133.
70. Li XM, Srivastava K, Huleatt JW, et al. Engineered recombinant peanut protein and heat-killed Listeria monocytogenes coadministration protects against peanut-induced anaphylaxis in a murine model. *J Immunol*. 2003;170(6):3289–3295.
71. Frossard CP, Steidler L, Eigenmann PA. Oral administration of an IL-10-secreting Lactococcus lactis strain prevents food-induced IgE sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):952–959.
72. Cortes-Perez NG, Ah-Leung S, Bermúdez-Humarán LG, et al. Allergy

therapy by intranasal administration with recombinant Lactococcus lactis producing bovine beta-lactoglobulin. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;150(1):25–31.
73. Rupa P, Mine Y. Oral immunotherapy with immunodominant T-cell epitope peptides alleviates allergic reactions in a Balb/c mouse model of egg allergy. *Allergy*. 2012;67(1):74–82.
74. Roy K, Mao HQ, Huang SK, et al. Oral gene delivery with chitosan-DNA nanoparticles generates immunologic protection in a murine model of peanut allergy. *Nat Med*. 1999;5(4):387–391.
75. Horner AA, Nguyen MD, Ronaghy A, et al. DNA-based vaccination reduces the risk of lethal anaphylactic hypersensitivity in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(2):349–356.
76. Salo DP, Ovcharenko FD, Kulish AA. Paligorskit as a gluing and solvent agent in tablets and granules. *Farm Zh*. 1965;20(5):9–13.
77. Zhu FG, Kandimalla ER, Yu D, et al. Oral administration of a synthetic agonist of Toll-like receptor 9 potently modulates peanut-induced allergy in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):631–637.
78. Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med*. 2003;348(11):986–993.
79. Wang J, Patil SP, Yang N, et al. Safety, tolerability, and immunologic effects of a food allergy herbal formula in food allergic individuals: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose escalation, phase 1 study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(1):75–84.
80. Patil SP, Wang J, Song Y, et al. Clinical safety of Food Allergy Herbal Formula-2 (FAHF-2) and inhibitory effect on basophils from patients with food allergy: extended phase I study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1259–1265: e2.
81. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, et al. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9372):1869–1871.
82. Gruber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, et al. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):791–797.
83. Summers RW, Elliott DE, Urban Jr JF, et al. Trichuris suis therapy in Crohn's disease. *Gut*. 2005;54(1):87–90.
84. Summers RW, Elliott DE, Urban Jr JF, et al. Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2005;128(4):825–832.
85. Bashir ME, Andersen P, Fuss IJ, et al. An enteric helminth infection protects against an allergic response to dietary antigen. *J Immunol*. 2002;169(6):3284–3292.
86. Bager P, Arnved J, Rønborg S, et al. Trichuris suis ova therapy for allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1):123–130.

87. Bager P, Kapel C, Roepstorff A, et al. Symptoms after ingestion of pig whipworm Trichuris suis eggs in a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *PLoS One*. 2011;6(8):e22346.
88. MacGlashan DW, Bochner BS, Adelman DC, et al. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol*. 1997;158:1438–1445.
89. Sampson HA, Leung DY, Burks AW, et al. A phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(5):1309–1310: e1.
90. Li XM, Zhang TF, Huang CK, et al. Food allergy herbal formula -1 (FAHF-1) blocks peanut-induced anaphylaxis in a murine model. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:639–646.
91. Srivastava KD, Kattan JD, Zou ZM, et al. The Chinese herbal medicine formula FAHF-2 completely blocks anaphylactic reactions in a murine model of peanut allergy 1. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(1):171–178.
92. Qu C, Srivastava K, Ko J, et al. Induction of tolerance after establishment of peanut allergy by the food allergy herbal formula-2 is associated with up-regulation of interferon-gamma. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(6):846–855.
93. Srivastava KD, Qu C, Zhang T, et al. Food Allergy Herbal Formula-2 silences peanut-induced anaphylaxis for a prolonged posttreatment period via IFN-gamma-producing CD8+ T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):443–451.
94. Song Y, Qu C, Srivastava K, et al. Food allergy herbal formula 2 protection against peanut anaphylactic reaction is via inhibition of mast cells and basophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1208–1217.
95. Srivastava K, Bardina L, Sampson HA, et al. Efficacy and immunological actions of FAHF-2 in a murine model of multiple food allergies. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(5):351–358: e1.

Índice alfabético

Nota: Los números de página en **negrita** indican tablas; en *cursiva*, figuras.

A

Ácido(s)
- benzoico, 399
- eicosapentaenoico (EPA), 566
- glicirretínico, *442*, 444
- graso(s), 481-2
  - composición de la dieta
    - AR y alteraciones, 566
  - esencial (AGE)
    - carencia, 493-4
    - ingestas dietéticas de referencia en lactantes, **493**
  - ω-3
    - y AINE, 568
    - efectos secundarios potenciales, 569
    - mecanismos antiinflamatorios, 568-9
    - riesgo cardiovascular en la AR y beneficios, 569
  - poliinsaturados (PUFA)
    - de cadena larga (PUFACL), 481-2
    - dietéticos, 566
- linoleico (LA), metabolismo, 566

Aditivos
- alimentarios, 353
  - asma y rinitis laboral, **246**
  - dermatitis de contacto, 394

enfermedades cutáneas en panaderos, 249, **250**
familia de parabenos, 399, *399*
frecuentes, estructura química, *344*
impacto sobre el funcionamiento neurológico, 530-9
intoxicaciones, 504-6
pacientes con asma, 168, 337-41, 401-2, 404, *Véase también* Asma
provocaciones alimentarias orales, 294
reacciones
alimentarias adversas, 132, *Véase también* Colorantes alimentarios
anafilácticas, 179
saborizantes, 421
urticaria
aguda, 345-50
idiopática crónica/angioedema (UICA), 352
vasculitis cutánea, 394
en alimentos y bebidas
anafilaxia, 402
benzoatos, 399
dermatitis, 402
otras reacciones, 403-4
parabenos, 399, *399*
Adrenalina, 455
en la anafilaxia, 182-4, **183**
Albúmina, 449
Aldehído deshidrogenasa (ALDH), 441
ALDH, *Véase* Aldehído deshidrogenasa
Alérgenos
alimentarios, 132, 489, 496
anafilaxia, 178-9
bases de datos, 48, 57-8
caseínas, 49
de la dermatitis atópica, **142**

dosis, *305*
enfermedades laborales, **245**
estrategia de evaluación, 74-5
familia(s)
  de lisozimas, 50
  de proteínas, 47
introducción, 46
lipocalinas, 50
lista parcial de sinónimos, **450**
ocultos/inesperados, 312-6
  alérgenos no alimentarios en los alimentos, 315
  aspectos de la producción y el etiquetado, 313-4
  contacto cruzado, 314-5
  fuentes de proteínas alimentarias, 315
  modo de exposición, **313**
  vías de exposición no habituales, 315-6
de origen
  animal, 47, **49**
  vegetal, 50-3, **51**
ovomucoides, 50
parvalbúminas, 47
preparados comerciales, 306
reacciones
  cruzadas, 316-7
  respiratorias, 167-8, **168**
con reactividad cruzada, 316-7
sensibilización
  oral, 541-3
  vías alternativas, 543
serpinas, 50
transferrina, 50
tropomiosinas, 47

vías de exposición, 168-9
ingesta oral, 168
inhalación, 168-9
no habituales, 315-6
cacahuete, 161
fuentes inesperadas, **451**, *Véase también* Alérgenos alimentarios
no alimentarios en los alimentos, 315
en el SAO, 156-7, **157**
Alergia(s)
alimentaria, 16
en adultos, 467-8
conjunto de respuestas, 133
definida, 132-3
epidemiología en la DA, 146-7
estilo de vida moderno, 124
factor de riesgo para el asma, 169-70
factores/teorías sobre el incremento, 123-8
diversidad microbiana fecal, 124-5
epigenética, 128
estilo de vida, 123-4
hipótesis
de la higiene, 125
de los viejos amigos, 125
implicación de la vitamina D, 126-7
interacciones entre genes y ambiente, 128
prácticas de alimentación del lactante, 125-6
riesgo genético, 127-8
fenotipos, **574**
implicación en la dermatitis atópica, 142-6
evidencia clínica, 142-4
mecanismos mediados y no mediados por IgE, 145-6
mediada por IgE, **133**, 133-5

anafilaxia, 135
hipersensibilidad digestiva inmediata, 134
incremento de factores, *123*
modelos
animales, 541-3
de ratones, **542**
reacciones
cutáneas, 133-4
digestivas, 134
respiratorias y oculares, 134
múltiples, evaluación de pacientes, **313**
no mediada por IgE, **133**, 135-6
ocasiones especiales, 458, *Véase también* Anafilaxia
presentaciones respiratorias, 167
prevalencia, 121-3
anafilaxia, 122
enteropatía, 121
esofagitis eosinófilas, 122
estudio
EuroPrevall de cohortes de nacimiento, 122-3
HealthNuts, 122
prevención, 471-84
provocaciones alimentarias orales, 122
trastornos
digestivos eosinófilos, 136-8
psicológicos, 552-4
tratamiento, 448-58
en el colegio, 454-6, *455*
en el día a día, 452
evitación del alérgeno, 449
generalidades, 448-9
identificación del alérgeno, 449

lectura de la etiqueta de ingredientes, 449-51
cacahuete, 499
características de los pacientes, **466**
evolución natural, 465-7
frutos secos, 500
evolución natural, 467
huevo, 126
evolución natural, 465
prevalencia, 125
leche
concentraciones de IgE-LV, 464
evolución natural, 462-5, **463**
de vaca (ALV), 191, 496-7
impacto nutricional, 497
no mediada por IgE, 195
y nutrición pediátrica, 494
recomendaciones de DRACMA sobre la fórmula, **497**
marisco, 500
pescado, 500
proteínas alimentarias múltiples (APAM), en lactantes, 192
semillas de sésamo, 500-1
soja, 499
análisis de Kaplan-Meier, 467
prevalencia, 206
trigo, 498
Aleucia tóxica alimentaria (ATA), 509
Alexandrium catenella, 508, 521
Alexandrium tamarense, 521
Alimentación complementaria, lactantes, 475-8
Alimentos
alergénicos, contenido en nutrientes, **497**
liberadores de histamina, 437

con metilxantinas, 439
provocaciones, *Véase* Provocación alimentaria oral (PAO)
Allergy Society of South America (ALLSA), 324
ALLSA, *Véase* Allergy Society of South America
ALSPAC, *Véase* Avon Longitudinal Study of Parents and Children
Amanita muscaria, 510
Amanita phalloides, 510
Amatoxina, 510
American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI), 324
Aminas vasoactivas (histamina), 435-7, *442*
Aminoácidos indispensables (AAI), 493
Anafilactoide, 175
Anafilaxia, 175-85
activación de mastocitos, 182
alimentaria provocada por el ejercicio, 176, 177-8
antecedentes médicos, 178
incidencia, 177
antagonistas β-adrenérgicos, 180
asma como factor de riesgo, 170
bifásica, 175
definiciones, 135, 175-6
demorada, 135
diagnóstico, 180-2
criterios diagnósticos, **176**
evaluación de laboratorio, 181-2
edema laríngeo, 181
encuesta retrospectiva, 176-7, **177**
etiología, 178-80
aditivos alimentarios, 179
alimentos, 178-9
generalidades, 175
grado de gravedad, **176**

piel afectada, 180
prevalencia, 122, 176-8
prolongada, 175
pronóstico, 185
provocada por sulfitos, 358
pruebas cutáneas, 181-2
sensación de muerte inminente, 180
sensibilización, 178-9
signos y síntomas, 179-80
tratamiento, 182-5
agudo, 182-4, **183**
a largo plazo, 184-5, **184**, *Véase también* Alergia alimentaria
Análisis
de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA), 517
de las sustancias químicas corporales, 328
Anamnesis, 303-5, **305**
alimento sospechoso, 304
cantidades de alimento, 304-5
Anemia ferropénica, 235-6
frente a SECPPA, **227**
Animales venenosos, 509
Anisakis simplex, 315
Annatto, colorante, 349
Anomalías neurológicas
epilepsia, 537-8
hemiplejía, 539
migraña, 530-7
asociación con alergia alimentaria, 531-3
compuestos implicados en la migraña dietética, **537**
concentraciones de prostaglandina D, 536
desencadenantes farmacológicos, 533-6
etiología, 530-1

manipulaciones dietéticas, 531
mediadores y mecanismos inmunitarios, 536
y sensibilidad al gluten, 539
vértigo, 538-9
Anti-IgE monoclonal humanizado, 583-5
Anticoagulación, 345
Anticuerpos
antigliadina, 217
IgA, síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias, 232
IgG, 328-9
síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias, 232
Antígeno intracelular restringido de los linfocitos T (TIA1), 235
Antioxidantes, 483
asma/rinitis, 391-2
dermatitis, 394
efectos no demostrados, 395
mecanismos, 394-5
toxicología, 390-1
urticaria, 392-4
Aparato digestivo
exposición a proteínas alimentarias, 480
modelos de ratones, 546
Apoyo psicosocial de pacientes y familias, 551-2
Arginina cinasas, 50
Artritis reumatoide (AR), 561-2
alergia/intolerancia alimentaria, 562-5, **563**
ayuno, 565
dietas
elementales, 563-4
de eliminación, 564-5
veganas y vegetarianas, 565
factores psicológicos, 565-6

mecanismos potenciales, 565-8
dieta en la etiología, 562
factores genéticos y ambientales, 562
generalidades, 561
metaloproteinasas de la matriz, 569
pérdida de peso, 566
probióticos, 569
suplementos dietéticos de omega, 3, 568-9
tratamiento, 561-2
ASCIA, *Véase* Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy
Asma, 138
alérgenos alimentarios, 168
alergia alimentaria como factor de riesgo, 169-70
asociación con tartracina, 382-5
epidemiología, 166
evaluación, 337
factor de riesgo de anafilaxia, 170
infantil, 169-70
introducción, 337-8
laboral (AsL)
aditivos alimentarios y contaminantes, **246**
alérgenos alimentarios, **245**
consecuencias socioeconómicas, 254-5, *Véase también* Asma
definiciones, 242
patrones de respuesta respiratoria, 254
pruebas de laboratorio, 251
en trabajadores del marisco, 247
del panadero, 168
relación con alergia alimentaria, **170**
sensible a sulfitos, 339
Asociación *Ambrosia* spp.-melón-plátano, 158
Aspergillus fumigatus, 247

Atkins, dieta, 538
Atrofia de las vellosidades y enteropatía provocada por proteínas alimentarias, 233
Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA), 324
Autoinyecciones de orina, 330
Aversión a la comida, 137
Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC), 472
Ayuno en la artritis reumatoide, 565
AZA, *Véase* Azaspirácidos (AZA)
Azaspirácidos (AZA), 524-5

B

Bacillus coagulans, 569
Basófilos, 25-6
  mediadores, **24**
Benzoato sódico, 399
Bet v 1, familia, 55-6
Bifenilos
  polibromados (BPB), 506-7
policlorados (BPC), 506-7
Brevetoxinas (BTX), 522
BTX, *Véase* Brevetoxinas (BTX)

C

Cabello, análisis, 328
Cafeína, *442*
  efectos adversos, 439-40
Calidad de vida (CDV)
  apoyo psicosocial a pacientes y familias, 551-2
  impacto psicológico, 550-1
  relacionada con la salud (CDVRS), 550-1
Canal de potencial receptor transitorio A1 (TRPA1), 444

Candida albicans, 331
CAP-inmunoanálisis enzimático con fluorescencia (FEIA), 148
CAPS, *Véase* Childhood Asthma Prevention Study (CAPS)
Capsaicina, 440-1, *442*
  efectos farmacológicos adversos, 441
  sensación quemante oral, 440-1
Capsicum, 440
Carmín, 410-6
  estructuras químicas, *410*
  usos comerciales del carmín/extracto de cochinilla, **411**
Caseína, 542
Caseinato de amonio, 449
CDVRS, *Véase* Calidad de vida relacionada con la salud
Cefalea, 376
Celiaquía, 39, 136, 213-23
  clasificación de Marsh de las lesiones, 220
  definición, 213
  detección de anticuerpos IgG e IgA, 111
  diagnóstico, *219*, 219-20
    análisis serológicos, 219-20, **220**
    biopsias de intestino, 220
    provocación con gluten, 220
  epidemiología, 217
  etiología, 213-7
    factores
      ambientales, 215
      inmunitarios, 215-7
    genética, 214-5
    modulación de la permeabilidad intestinal, 215
  evolución natural, 217
  factores de riesgo distintos del HLA, 215
  hallazgos histológicos, *214*

haplotipos HLA, 214
linfocitos T, 215
mortalidad, 222-3
patogenia, *216*
presentación clínica, 217-8, **218**
crisis celíaca, 218
dermatitis herpetiforme, 218
prevención, 221-2
introducción del gluten en la dieta, 221-2
lactancia materna, 221-2
vacunación, 222
refractaria (CR), 222
respuesta
humoral, 216-7
inmunitaria adaptativa, 215-6
riesgo en familiares, **214**
síntomas persistentes o recidivantes, 222
trastornos psicológicos, 553
tratamiento(s), 220-1
dietético, 220-1
no dietéticos, 221
Células
dendríticas epidérmicas inflamatorias (CDEI) en la DA, 142
mononucleares de la sangre periférica (CMSP), 146, 232
placas de Peyer, 98
Center for Food Safety and Applied Nutrition, 314
CFSE, *Véase* Éster de succinimidilo de carboxifluoresceína
Chaconina, 443-4
Childhood Asthma Prevention Study (CAPS), 476
Ciclooxigenasa, ácido acetilsalicílico, 344
Ciguatoxinas (CTX), 518-9
Cinesiología, 325-6

Cisteína proteasas, 56
Citocinas proinflamatorias, AR y alteraciones, 566
Claviceps purpurea, 509
Clorofila, en *K. brevis*, 522
Clostridium difficile, 124-5
Clostridium perfringens, 566
CMSP, *Véase* Células mononucleares de la sangre periférica
Coccus cacti, 410
Cocinado, 452
Cólico del lactante, 189-96
  y alergia alimentaria
    desarrollo, 192
    investigación y tratamiento ante la sospecha, 195-6
    lactantes alimentados con leche materna, 192
      frente a fórmula, 191-2, *192*
    a la leche de vaca, 191
  apoyo parental, 191
  epidemiología, 189-90
  factores, 190-3
    del lactante, 190-1
    maternos, 191
  generalidades, 189
  intervenciones conductuales, 191
  y microbiota intestinal, 192-3
  prevalencia, **190**
  y trastornos digestivos, 193-4
    espasmo intestinal, 193-4
    intolerancia a la lactosa, 194
    reflujo gastroesofágico y esofagitis, 193
  tratamiento dietético, 194-6
    dietas de eliminación maternas, 194-5, *195*
    fórmulas hipoalérgenas, 194

variación diurna en los índices de malestar, *190*
Colorantes alimentarios, 407-20
colorantes biógenos y reacciones de hipersensibilidad, 409
annatto, 416
carmín, 410-6, *411*, **411**, **412-3**
otros colorantes, 417-20, **418-9**
exención de certificación de la FDA, **409**
historia, 407-9
Comer fuera de casa, 456-7
ejemplo de tarjeta para el chef, *457*
elección del menú, 457
precauciones, 456-7
restaurantes de comida rápida, 456
Concentraciones séricas de IgE específica (IgEesp) en el síndrome de alergia bucal, 159-60
Consortium of Food Allergy Research (CoFAR), 491
Contaminantes
y enfermedades laborales, **246**
naturales, 507-9
Coprina, 510
Coprinus atramentarius, 510
Corticoesteroides
artritis reumatoide, 561
esofagitis eosinófila, 203
Corticoides en la esofagitis eosinófila, 203
CR, *Véase* Celiaquía refractaria
Crisis celíaca, 218
Cromoglicato sódico
esofagitis eosinófila, 203
gastroenteritis eosinófila, 207
CTX, *Véase* Ciguatoxinas
Cuestionario de salud del paciente; escalas de síntomas somáticos, de

ansiedad y depresivos (PHQ-SADS), 555, *556-7*
Cupinas, 55

D

DA, *Véase* Dermatitis atópica
Dactylopius coccus costa, 410
De Morbis Artificum Diatriba, 247
Dermatitis
atópica (DA), 138
alérgenos, **142**
alergia alimentaria asociada, **142**
diagnóstico, **147**, 147-9
epidemiología, 146-7
implicación, 142-6
citocinas secretadas, 141-2
concentraciones de IgE en pacientes, 142
fisiopatología, 141-2
generalidades, 141
pérdida de sensibilidades alimentarias, **462**
prevención mediante la dieta, 144, *Véase también* Eccema
prueba de parche atópico, 285-6
tratamiento, 149-50
de contacto
alérgica (DCA), 134, 242
provocada por alimentos, 135
pruebas de laboratorio, 252
irritativa (DCI), 242
herpetiforme (DH), 135, 218
laboral, 241
en panaderos, 249
prevalencia e incidencia, 243
en el procesamiento de alimentos, **248**

Dermatophagoides pteronyssinus, 247
Desensibilización, frente a tolerancia oral, 576
Determinantes de hidratos de carbono de reactividad cruzada (DHCC), 157
Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA), 496
Diagnóstico
  por componentes, 265
  in vitro, 265-71
    de alergia alimentaria, 305-7
    determinaciones cuantitativas, 265-8
    diagnóstico por componentes, 269-71
    generalidades, 265
    respuestas de linfocitos B a alérgenos alimentarios, 544
  in vivo, 274-82
    anamnesis y exploración física, 279-80
    anticuerpos IgE séricos específicos de alimentos, 279
    dietas de eliminación, 280-1
    generalidades, 274
    provocaciones alimentarias orales (PAO), 280-1
      medidas diagnósticas adicionales previas, 279
      problemas, **281**
    pruebas intraepidérmicas (PIE), 274-9
      consideraciones técnicas, 275-6
      curva receptor-operador, 277
      precisión diagnóstica, 279
      riesgos, 278
      sensibilidad de impacto, **276**
      utilidad diagnóstica, 276-7
      valor predictivo, **278**
      ventajas e inconvenientes, 278-9
  sistemático, de alergia alimentaria, 302-5
Diaminoxidasa (DAO), 436

Dieta(s), 488-501
Atkins, 538
de eliminación, 293-4
antecedentes históricos, 292-3
en la artritis reumatoide, 564-5
diagnóstico de alergia alimentaria, 149-50
ejemplo, **293**
estudio con PAODCCP, 143
materna, 194-5, *195*
tipos, **293**, *Véase también* Dieta
Dong, 564
elemental, 563-4
artritis reumatoide, 563-4
eliminación, 293-4, 564-5
sin gluten (DSG), 218
huevo y leche cocinados, 497-8
implicación en la migraña, 531
materna, 474-5
oligoantigénica, 293, 532
de rotación, 329
vegana y vegetariana, 565, *Véase también* Nutrición
en la artritis reumatoide, 565
Diferenciación de células M, 10
Digenea simplex, 523
Dining Out and Traveling with Food Allergy, 458
Dinophysis, 508
Disfunción de la barrera cutánea y DA, 141-2
Dong, dieta, 564
Dopamina, 438, *442*
DRACMA, *Véase* Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy

E

EAACI, *Véase* European Academy of Allergy and Clinical Immunology

Eccema, 472, *Véase también* Alergia alimentaria

- y asma, 169
- asociación con alergia alimentaria, 472
- atópico, *Véase* Dermatitis atópica (DA)
- dermatitis de contacto alérgica, 134
- y exposición a gatos/perros, 125
- factores ambientales y desarrollo, 123-4
- e inflamación cutánea, 479
- lactancia materna y desarrollo, 476-8
- probióticos, 480-1
- provocado por alimentos, 150
- riesgo genético, 125

Edema laríngeo, 181

EICH, *Véase* Enfermedad injerto contra huésped

Electrodiagnóstico, 327-8

ELISA, *Véase* Análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas

Enfermedad(es)

- injerto contra huésped (EICH), 546
- laborales, 241-57
  - aditivos alimentarios y contaminantes, **246**
  - clasificaciones, 242
  - compuestos asociados, 244-8
  - definiciones, 242
  - diagnóstico, 250-3
    - anamnesis y exploración física, 250-1
    - pruebas
      - de función pulmonar, 253
      - de laboratorio, 251-2
  - factores de riesgo, 243-4
    - atopia, 243-4

consumo de tabaco, 244 *Véase también* las enfermedades laborales específicas
reactividad bronquial, 244
susceptibilidad genética, 244
generalidades, 241
prevalencia e incidencia, 242-3
prevención y tratamiento, 256-7
pronóstico, 254-6
provocaciones, 253-4
pulmón del cultivador de setas, 247-9
vías de exposición, 249-50
respiratoria agravada por el ácido acetilsalicílico (ERAAA), 445
Enmascaramiento del sabor, 297
Enterocolitis, 39
Enteropatía
prevalencia, 121
provocada por proteínas alimentarias, 136, 233-5
y atrofia de las vellosidades, 233
características
anatomopatológicas, 234, **235**
clínicas, 233
inmunológicas, **235**
diagnóstico, 233-4
evolución natural, 234
fisiopatología, 234-5
implicación de los linfocitos T, 234
perspectiva histórica, 233
SECPPA y anemia ferropénica, **227**
tratamiento, 233-4
sensible
al gluten, 136
a la leche de vaca

biopsia de mucosa duodenal, *234*
células mononucleares, 235
granzimas B en pacientes, 233
patrones de citocinas, 235
Enterotoxina estafilocócica B (SEB), 542
Eosinófilos, 26
mediadores, **24**
Epigenética, 128
Epilepsia, 537-8
por comer, 538
criterios, 537
manipulaciones dietéticas, 538
y migraña, 538
Episodios tipo anafilaxia, 358
Epítopo(s)
compartido, 562
de linfocitos T, identificación, 545-6
de unión a IgE, 269
Ergotismo, 509
Escherichia coli, 573
Escombroidosis, 437, 517
Esofagitis, 40
eosinófila (EE), 137, 200-5
y cólico del lactante, 193
definición, 200
diagnóstico, 201-2
diferencial, **201**
endoscopia alta, 202
etiología, 200-1
incidencia y prevalencia, 200
linfopoyetina del estroma tímico, 201
prevalencia, 122

pruebas
de alergia, 202
de parche atópico, 286-7
síntomas clínicos, 201, **201**
tratamiento, 203-5
corticoesteroides, 203
corticoides, 203
cromoglicato sódico, 203
dieta elemental, **204**
tratamiento
agudo, 203-4
dietético, 204
a largo plazo, 204-5
Esófago felino, 202
Espasmo intestinal, 193-4
Éster de succinimidilo de carboxifluoresceína (CFSE), 545
Estudio
Docosahexaenoic Acid to Optimize Mother Infant Outcome (DOMInO), 482
German Infant Nutritional Interventional (GINI), 477
Learning Early About Peanut Allergy, 480
Etanol, 441, *442*
ETFAD, *Véase* European Task Force on Atopic Dermatitis
Etiquetado
de alérgenos alimentarios, **489**, 489-91
directiva de la UE, 490
FALCPA, 489-90
alimentos
y alergia alimentaria, 449-51
contacto cruzado durante el procesamiento de alimentos, 451-2
European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), 324
European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), 288
Evolución natural, 460-8

alergia
al cacahuete, 465-7
a frutos secos, 467
al huevo, 465
a la leche, 462-5, **463**
desarrollo de alergia alimentaria, 460-1
pérdida de la alergia al huevo, 461-2
Exposición al estaño, 506

F

Fabismo, 511
Factor(es)
activador de plaquetas (PAF)
en la anafilaxia, 182
liberadores de histamina (HRF), 145
de necrosis tumoral (TNF), 566
de necrosis tumoral α (TNF-α), en el síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias, 231-2
FALCPA, *Véase* Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act
FAQLQ-Adult Form (FAQLQ-AF), 551
FAQLQ-Child Form (FAQLQ-CF), 551
FAQLQ-Parent Form (FAQL-PF), 551
FAQLQ-Teenager Form (FAQL-TF), 551
Fármacos
antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
y ácidos grasos ω-3, 568
en la artritis reumatoide, 561
antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), artritis reumatoide, 562, 564
para *Candida*, 331
FARME, *Véase* Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
Feniletilamina, 438, *442*
Fertilizantes, toxicología alimentaria, 505-6

Ficus carica, 443
Filagrina (FLG), 141, 479
  en hipersensibilidad alimentaria y asma, 169
FLG, *Véase* Filagrina
Flora microbiana intestinal, AR y alteraciones, 566-7
Flujo espiratorio máximo (FEM), 253, *253*
Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act (FALCPA), 150, 180, 313, 449-50, 489
Food Allergy Action Plan (FAAN), 455, *455*
Food Allergy and Anaphylaxis Network, 491
Food Allergy Awareness in Restaurants Act, 457
Food Allergy Quality of Life-Parental Burden (FAQL-PB), 550
Food Allergy Research and Education, 184
Food and Nutrition Board of the National Academy of Science, 491
Fórmula(s)
  a base
    de caseína extensamente hidrolizada (FHe), 144
    de soja, 478
  hipoalérgenas
    y calorías de proteínas de leche de vaca, 496-7
    en dietas de eliminación, 293
    en el tratamiento del cólico del lactante, 194, 195
  de suero de leche parcialmente hidrolizado (FHp), 144
Fuentes dietéticas
  de minerales y oligoelementos, **498**
  de vitaminas, **497**
Fugu, 508
Fungicidas, toxicología de los alimentos, 505
Fusarium, 509
  mohos, 509

G

Galactosa-α-1,3-galactosa (α-gal), 135
Gambierdiscus toxicus, 518
Gastroenteritis, 40
  eosinófila (GEE), 137, 205-7
    areae gastricae, 206
    características clínicas, 206
    definición, 205
    diagnóstico, 206
      diferencial, **205**
    etiología, 206
    evaluación de laboratorio, 206-7
    en lactantes, 206
    prevalencia, 206
    tratamiento, 207
Gastroenterocolitis, *Véase* Gastroenteritis eosinófila (GEE)
Giromitrina, 510
Globulina, 449
Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PDH), 511
Glucósidos cianógenos, 510
Glutamato monosódico (GMS), 339-40, 437, 534
  complejo de síntomas, 373-4
  etiquetado de alimentos, 372
  FDA, 376-7
  protocolo, **340**
  urticaria y angioedema, 375-6
Gluten, 215
Glycyrrhiza glabra, 444
GMS, *Véase* Glutamato monosódico
Gonyaulax catanella, 508
Granzimas B (GrB), 233
Grasas, 493-4
Gyromitra esculenta, 510

H

Hafnia alvei, 546

Heiner, síndrome, 136

Helicobacter pylori, 124

Hemiplejía, 539

Hemocianina de la lapa californiana (KLH), 480

Hemosiderosis pulmonar provocada por alimentos, 136

Herbicidas, toxicología alimentaria, 505

Hidratos de carbono, 494

Hidroxianisol butilado (BHA), 349

Hidroxitolueno butilado (BHT), 349

Hipernutrición, 483

Hiperreactividad bronquial provocada por GMS, 340

Hipersensibilidad

alimentaria

análisis de anticuerpos específicos de alimentos, 109

anticuerpos IgG específicos de antígeno, 114-6

asociación con el aparato respiratorio, 169-70

diagnóstico de pacientes con DA, *147*, 147-9

abordaje general, 147-8

pruebas *in vivo* e *in vitro*, 148-9

componentes alergénicos de alimentos, 112

consideraciones analíticas, 116

epidemiología, 166-7

epítopos de alérgenos alimentarios, 112-3

evolución natural, 150-1

factor de riesgo de agravamientos importantes del asma, 170

indicaciones, 110

introducción, 108-9

prevención por la dieta, 144

prueba de liberación de histamina de basófilos, 116

reactivos y análisis, 114

triptasa, 114
demorada (tipo IV), 343-4
inmediata (mediada por IgE), 134, 342-3
mediada neurológicamente, 344-5
retardada (tipo IV), 343-4
Histamina, 435
contenido en los alimentos, 436-7
efectos fisiológicos, 436, **436**
escombroidosis, 437
liberación de los alimentos, 437
metabolismo, 436, *436*
plasmática en la anafilaxia, 182
síntesis, 435
HLA, haplotipos, 214
How to C.A.R.E® for Students with Food Allergies: What Educators Should Know, 455

I

IgE específica
de alérgenos alimentarios
determinación a lo largo del tiempo, 268
diagnóstico por componentes, 269-71
IgE específica de péptidos, 269-70
micromatriz de proteínas, 269
IgE total, 268-9
interpretación, 266-8
cacahuete, **266**, 267-8
frutos secos, 268
huevos de gallina, **266**, 266-7
leche de vaca, **266**, 267
pescado, 268
soja, 268

trigo, 268
marcha atópica, 271
mediciones cuantitativas, 265-8
pruebas funcionales, 544-5
de cacahuete (IgE-CC), 465-6
de péptidos, 269-70
IgG4 específica de alérgeno, 544
Impacto psicosocial, 452-3
Infecciones de las vías respiratorias bajas (IVRB), 476
Inflamación alérgica, 22-3, **23**
Ingeniería genética
biotecnología vegetal, 67-9
desarrollo y beneficios, 70
estudio de caso: soja, 70
evaluación
del fenotipo, 72
de seguridad, 70-1
proteína CP4 5-enolpiruvil shikimato-3-fosfato sintetasa, 71-2
salubridad (nutrición), 72-4
soja Roundup Ready®, 78
tendencias en la evaluación del riesgo, 80-1
Ingestas dietéticas de referencia, 491-7
aportes dietéticos recomendados, 492
de grasa dietética y AGE en lactantes, **493**
ingesta adecuada, 492
de proteínas dietéticas, **493**
Inhibidores
bifuncionales, 53
de Kazal, 50
de proteasas y lectinas, 57
Inmunoanálisis de fase sólida basada en micromatrices (ISAC), 544
Inmunoterapia

epicutánea (ITEC), 583
específica de alérgeno, 573-5
dieta con leche y huevos cocinados, 573-5
estrategias, *574*
oral, 575-83
cacahuete, 577
dosis, 576
estudios clínicos de inmunoterapia para alimentos específicos, **578-80**
huevo, 577
leche, 576-7
combinada con omalizumab, 576-7
frente a ITSL para la leche, 581
patrones de respuesta al alimento, 581, *581*
tolerancia oral frente a sensibilización, 576
con polen en alimentos con reactividad cruzada, 575
con proteínas alimentarias modificadas genéticamente, 583, **584**
subcutánea (ITSC), 575
en el síndrome de alergia bucal, 161
sublingual (ITSL), 581
estudios clínicos de inmunoterapia específica para alimentos, **582**
ITO de leche frente ITSL de leche, 581
para el síndrome de alergia bucal, 161
en el tratamiento de la alergia alimentaria, 573
Insecticidas, toxicología alimentaria, 505
Intolerancia
alimentaria
en la artritis reumatoide, 562-5, **563**
ayuno, 565
dieta(s)
elemental, 563-4
de eliminación, 564-5
veganas y vegetarianas, 565

mecanismos potenciales, 565-8
definición, 133
ambiental idiopática (IAI), 554
a la lactosa, 194, 220, 511
Intoxicación
aceite tóxico, 504-5
amnésica por marisco, 508, 522-4
azaspirácidos del marisco, 524-5
ciguatera, 507-8, 518-9
cinc, 506
cobre, 506
diarreica por marisco, 508, 524
glucoalcaloides
síntomas, 443
tratamiento, 443-4
mercurio, 507
neurotóxica por marisco, 521-3
paralítica por marisco, 508, 520-1
pescados y mariscos, 513-26
asociadas con mariscos, 520-5
intoxicación
amnésica por marisco, 522-4
azaspirácidos del marisco, 524-5
diarreica por marisco, 524
neurotóxica por marisco, 521-3
paralítica por marisco, 520-1
asociadas con pescado, 517-20
escombroidosis, 517
intoxicación
por ciguatera, 518-9
por pez globo, 519-20
brotes/casos asociados, **516**

diagnóstico diferencial, **514**
epidemiología, **515**
generalidades, 513-7
resumen, 513
síndromes tóxicos asociados, **525**
pez globo, 508, 519-20
Iridología, 328
ISAC, *Véase* Inmunoanálisis de fase sólida basada en micromatrices
ITSL, *Véase* Inmunoterapia sublingual
IVRB, *Véase* Infecciones de las vías respiratorias bajas

K

Kaplan-Meier, análisis, alergia a la soja, 467
Karenia brevis, 522
clorofila, 522
floraciones, 522
Klebsiella pneumoniae, 437, 546
KLH, *Véase* Hemocianina de la lapa californiana

L

Label Declaration of Allergenic Substances in Foods, 450
Lactancia materna exclusiva, 476, 477
Lactantes alimentados
con fórmula, frente a lactantes alimentados con lactancia materna, 191-2, *192*
con leche materna
alergia alimentaria, 192
comparado con lactantes alimentados con fórmula, 191-2, *192*
Lactobacillus acidophilus, 481
Lactobacillus casei, 124
Lactobacillus lactis, 192
Lactobacillus rhamnosus, 569

Langerhans, células (CL), en lesiones de AD, 142
Lavado broncoalveolar (LBA), 252
Leche
  hervida, 497-8
  materna
    fuente de sustancias inmunorreguladoras, 475-6
    proteínas dietéticas, 475
  no pasteurizada, 480-1
  de vaca (LV)
    y anemia ferropénica, 235
    dieta de exclusión, 143
    fórmula, 144
Linfocitos intraepiteliales, 222
Linfocitos T
  en la celiaquía, 215
    refractaria, 222
  en la DA, 145-6
  CD3+, síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias, 232
  CD4+, 545
  enteropatía provocada por proteínas alimentarias, 234-5
  evaluación de linfocitos T específicos de alérgenos, 545-6
  en el síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias, 231-2
Listeria monocytogenes, 543
  muertas por calor (LMMC), 583
LMMC, *Véase Listeria monocytogenes* muertas por calor

M

Maitotoxinas (MTX), 518
MALT, *Véase* Tejido linfoide asociado a mucosas
Manitol, 350
Marcha atópica, 169, 268
Mastocitos, 23-5

en la anafilaxia, 182
mediadores, **24**
Mayo Clinic, servicio de Urgencias, 176
Medicina tradicional china (MTC), 585-6
Meniere, síndrome, 538
Metaloproteinasa de la matriz (MMP), en la artritis reumatoide, 569
Metilxantinas, 439-40, *442*
contenido en alimentos y bebidas, 439, **440**
efectos fisiológicos, **439**
Micotoxinas, 508-9
Microbiota intestinal, cólico del lactante, 192-3
Micromatriz de péptidos para la detección de epítopos, 544
Micronutrientes, 494
Migraña, 530-7
asociación con alergia alimentaria, 531-3
compuestos implicados en la migraña dietética, **537**
concentraciones de prostaglandina D, 536
desencadenantes
clásicos, 534
farmacológicos, 533-6
y epilepsia, 538
etiología, 530-1
manipulaciones dietéticas, 531
mediadores y mecanismos inmunitarios, 536
pruebas cutáneas con alimentos, 537
utilidad diagnóstica, **533**
Minerales, fuentes dietéticas, **498**
Miristicina, 441, *442*
Modelos
animales
alergia alimentaria mediada por IgE, 541-3
modelo(s)

en animales grandes, 543
de manifestaciones digestivas, 543
sensibilización oral, 541-3
del tubo digestivo humano, 546
de ratones
de alergia alimentaria mediada por IgE, **542**
humanizados, 546
Monoaminas, 437-9, *442*
dopamina, 438
feniletilamina, 438
metabolismo, 437-8
serotonina, 438-9
síntesis, 437
tiramina, 438
Monoaminooxidasa (MAO), metabolismo de las monoaminas, 437-8
Morganella morganii, 437, 546
MTX, *Véase* Maitotoxinas
Muestras humanas, estrategias experimentales
modelos de ratones humanizados, 546
respuestas
de linfocitos B, 544-5
de linfocitos T específicos de alérgenos, 545-6
Multicentre Allergy Study (MAS), 477
Muscarina, 510
Myristica fragrans, 441

N

NADPH, *Véase* Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH)
National Association of School Nurses (NASN), 455
National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
alergia alimentaria definida, 302
definición de anafilaxia, 303

nomenclatura de las reacciones alimentarias adversas, *303*
National Institute of Clinical Excellence (NICE), 303
National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSHA), 247
National Institutes of Health Consortium Food Allergy Research study, 475
National Peanut and Tree Nut Allergy Registry, 315
Necesidad
estimada de energía (NEE), 492
media estimada (NME), 492
Neumonitis por hipersensibilidad, 242
y consumo de tabaco, 244
etiología, **246**
incidencia, 243
provocaciones por inhalación, 254
pruebas de laboratorio, 252
radiografías de tórax, 252
TC de alta resolución, 252, *252*
Niacina, 504
NIAID, *Véase* National Institute of Allergy and Infectious Diseases
Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), 511
Niños con alergias alimentarias, seguimiento, 468
NIOSHA, *Véase* National Institute for Occupational Safety and Health
Nitzschia pungens, 508
Nutrición, 488-501
energía, 492
fuentes dietéticas de minerales y oligoelementos, **498**
grasas, 493-4
hidratos de carbono, 494
ingesta(s)
dietéticas de referencia, 491-7
aportes dietéticos recomendados, 492
grasas dietéticas y AGE en lactantes, **493**
ingesta adecuada, 492

proteínas dietéticas, **493**
máxima tolerable, 492, *Véase también* Dieta
micronutrientes, 494
necesidad estimada de energía, 492
pediátrica, 494-6
proteínas, 492-3

O

Occupational Physicians Reporting Activity (OPRA), 243
Oleocantal, 444-5
Oligoelementos, 483
fuentes dietéticas, **498**

P

Pacientes de alto riesgo, 453-4
prevención, 474-5
Panaderos
dermatosis laborales, 249
rinitis laboral, 247
PAO, *Véase* Provocación alimentaria oral
PAO doble ciega, controlada con placebo (PAODCCP), 298
PAODCCP, estudio, *Véase* Provocación alimentaria oral doble ciega controlada con placebo (PAODCCP), estudio
Parvalbúminas, 47
Pectenotoxinas (PTX), 524
Pérdida de peso, 566
Permeabilidad intestinal alterada y acciones del intestino sobre los antígenos, 568
Photobacterium phosphoreum, 437
PHQ-SADS, *Véase* Cuestionario de salud del paciente: escalas de síntomas somáticos, de ansiedad y depresivos
Plan individualizado de cuidados de salud (IHP), 455
Plantas venenosas, 509-11

setas, 510-1
Plomo, exposición, 506
Prácticas de alimentación de lactantes, 125-6
Preparación de alimentos, seguridad, 491
Prevención de la alergia alimentaria, 471-84
generalidades, 471
inicio de la sensibilización, 474
lactancia materna exclusiva, 477
leche no pasteurizada, 480-1
medidas dietéticas, 474-8
alimentación complementaria del lactante, 475-8
dieta
combinada de madre y lactante, 478-9
materna, 474-5
prebióticos y probióticos, 480-1
problemas metodológicos, 472-4, **473-4**
suplementos nutricionales, 481-3
ácidos grasos, 481-2
antioxidantes y oligoelementos, 483
hipernutrición, 483
vitaminas dietéticas, 482-3
vías de sensibilización, sensibilización cruzada e inducción de tolerancia oral, 479-80
Proctocolitis, 39
eosinófila (PE), 207-9
características, **208**
definición, 207
diagnóstico, 208-9
etiología, 208
evaluación de laboratorio, 209
y leche materna, 208
manifestaciones clínicas, 208

prevalencia, 207
tratamiento, 209
provocada por proteínas alimentarias, 136
Productos alimenticios comerciales, 313-4
Profilinas, 56-7
Programa Protect a Life from Food Allergies, 454
Prorocentrum, 508
Prostaglandina E2 (PGE2), 482
Proteína(s), 492-3
catiónica eosinófila (ECP), concentraciones en pacientes con DA, 145
de la dieta
ingestas dietéticas de referencia, **493**
en la leche materna, 475
tipo taumatina, 57
de transferencia de lípidos (LTP), 157
Proteus mirabilis, 566
Provocación(es)
con aditivos alimentarios
diseño de los estudios, 345
estructura química, *344*
mecanismos, 342-3
recomendaciones, 352-3
en la urticaria
aguda, 346
idiopática crónica/angioedema, 350-2
alimentaria oral (PAO), 280-1, 294-9
acciones diagnósticas adicionales previas, 279
atención tras la provocación, 299
decisiones sobre pauta de dosis, 296-7
diagnóstico de alergia alimentaria, 149-50
doble ciega controlada con placebo (PAODCCP), estudio
de dietas de eliminación, 143

con histamina en la hipersensibilidad alimentaria, 145
de provocaciones alimentarias orales, 143
en el domicilio/hospital, **308**
ejemplos, **294**
enmascaramiento del sabor, 297
estudio de PAODCCP, 143
explicación de la técnica, 295
generalidades, 292
localización de la provocación, 295-6
perspectiva histórica, 292-3
preparación del paciente, 296
problemas, **281**
producción y administración del alimento de la provocación, **297**, 297-8
riesgo de provocación positiva, **308**
en el síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias, **229**, 229-30
en síntomas respiratorios provocados por alimentos, 171
vigilancia y suspensión, tratamiento, 298-9
Prueba(s)
activación de basófilos (PAB), 145
IgE específica de alérgeno, 545
cutáneas
intradérmicas, anafilaxia, 181-2
y sanguíneas para el seguimiento de pacientes a lo largo del tiempo, 307-9
diagnósticas en alergias alimentarias, **325**
función pulmonar, 253
IgE específica de alérgeno *in vitro*, **306**
inapropiadas, 328-9
anticuerpos IgG, 328-9
prueba del pulso, 329
recuentos de subgrupos de linfocitos, 329

intraepidérmicas
con alimentos frescos (PIEAF), 148
anafilaxia, 181
leucocitos citotóxicos, 327
no demostradas, 325-8
análisis
del cabello, 328
de sustancias químicas corporales, 328
cinesiología, 325-6
definiciones, 325
determinación de leucocitos citotóxicos, 327
electrodiagnóstico, 327-8
generalidades, 324
iridología, 328
pruebas de provocación y neutralización, 326-7
radiónica, 328
tratamiento de neutralización, 327
parche atópico (PPA), 285-9
anamnesis, 285
dermatitis atópica, 285-6
esofagitis eosinófila, 286-7
SECPPA, 287-8
condiciones, **289**
en la DA, 146
evaluación, **288**
evitación previa, 289
generalidades, 285
graduación de la ETFAD, **289**
en la hipersensibilidad alimentaria, 148-9
interpretación, 288-9
síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias, 229
pulso, 329

punción cutánea (PPC), 274-9
artritis reumatoide, 564-5
consideraciones técnicas, 275-6
curva receptor-operador, 277
para DA, 143, 145
enfermedades laborales, 251
para la hipersensibilidad alimentaria, 148-9
precisión diagnóstica, 279
riesgos, 278
sensibilidad del impacto, **276**
para el síndrome de alergia bucal, 159-60
en los síntomas respiratorios provocados por alimentos, 171
utilidad diagnóstica, 276-7
valor predictivo, **278**
ventajas
y desventajas, **306**
e inconvenientes, 278-9
radioalergoadsorción (RAST), migraña, 532
Pseudo-nitzschia multiseries, 523
Psilocybe mexicana, 511
Psoraleno + radiación ultravioleta A (PUVA), 443
Psoralenos, *442*, 443
PTX, *Véase* Pectenotoxinas
PUFACL*Véase también* Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga
Pulmón
del cultivador de setas, 247-9
del trabajador del café, 247
PUVA, *Véase* Psoraleno + radiación ultravioleta A

Q

Queratinocitos epidérmicos, en la DA, 142
Quitinasas, 56

R

RADM, *Véase* Rango aceptable de distribución de macronutrientes

Rango aceptable de distribución de macronutrientes (RADM), **492**, 493, 494

RAST, prueba, 251

RBI, *Véase* Respuesta bronquial inespecífica

Reacción(es)

adversas cutáneas, 358

alérgicas

alimentarias

bifásicas, 308

mecanismos, **304**

dependientes de IgE, 25

alimentaria adversa, *Véase* Alergia alimentaria

cruzadas, en alimentos específicos/familias de alimentos, 317-20

cereales, 319

frutos secos, 317

legumbres, 317

legumbres/frutos secos/semillas, 317-8

marisco, 318-9

pescado, 318, **318**

productos cárnicos de aves y mamíferos, 319

tasa aproximada, *320*

farmacológicas alimentarias, 435-45

ácido glicirretínico, *442*, 444

aminas vasoactivas (histamina), 435-7, *442*

capsaicina, 440-1, *442*

definidas, 435

etanol, 441, *442*

metilxantinas, 439-40, *442*

miristicina, 441-3, *442*

monoaminas, 437-9, *442*

oleocantal, 444-5

psoralenos, *442*, 443
solanina y chaconina, 443-4
sustancias endógenas responsables, *442*
mediadas por IgE
específica de alérgenos, 19-20
genes y ambiente, 20-1
introducción, 16
respuesta
de linfocitos B, 18
de linfocitos T, 17-18
vía de sensibilización, 16-17
no mediadas por IgE, bases inmunitarias, **133**, 135-6
anatomía del intestino, 33-4
y celiaquía, 39
desarrollo de alergias alimentarias, 31-3
eosinófilos, 38
linfocitos T, 37
y mecanismos de defensa, 34-5
procesamiento y presentación de antígenos, 36-7
proctocolitis, 39
y síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias, 39
tolerancia oral, 35-6
transporte de antígenos, 36
trastornos digestivos eosinófilos, 40
Receptores de IgE, 20, 23
de alta afinidad (FcεPI), en la DA, 142
Recuentos de subgrupos de linfocitos, 329
Reflexología, 330
Reflujo gastroesofágico (RGE), 193
mucosa digestiva, 99
Regaliz, 444
Respuesta bronquial inespecífica (RBI), 251

Retirada de amalgamas de mercurio, 330
Rinitis laboral
aditivos alimentarios y contaminantes, **246**
alérgenos alimentarios, **245**
definiciones, 242
en panaderos, 247
pruebas de laboratorio, 251

S

SAB*Véase también* Síndrome de alergia bucal
Saborizantes alimentarios, 420-4
reacciones alérgicas a especias, **422-3**
regulaciones y definiciones, 421, 424
Saxitoxinas (STX), 520-1
School Food Allergy Program (SFAP), 455
SDRVR, *Véase* Síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias
SEB, *Véase* Enterotoxina estafilocócica B
SECPPA, *Véase* Síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias
Semillas de sésamo, alergia, 500-1
Senecio longilobus, 510
Sensibilidad al gluten y anomalías neurológicas, 539
Sensibilización
anafilaxia, 178-9
cruzada, 479-80
inicio, 474
oral a antígenos alimentarios, 541-3
vías, 479-80
Serotonina, 438-9, *442*
Síncope vasovagal, 181
Síndrome(s)
abedul-frutas-verduras-hortalizas, 158

alergia bucal (SAB), 134, 155-62, 319
alérgenos, 156-7
características clínicas, 156
diagnóstico, 159-60
por componentes, 161
epidemiología, 155-6
generalidades, 155
inmunoterapia, 161-2
patogenia, 156
reactividad cruzada de linfocitos T, 162
síndromes de polen-frutas, 158-9
asociación *Ambrosia* spp.-melón-plátano, 158
síndrome
abedul-frutas-verduras-hortalizas, 158
apio-abedul-artemisa-especias, 158
látex-frutas, 159
de proteínas de transferencia de lípidos, 158-9
síntomas, **156**
factores de riesgo de gravedad, **161**
tratamiento, 160-1
alimentos-polen, 134, 158-9
asociación *Ambrosia* spp.-melón-plátano, 158
síndrome
abedul-frutas-verduras-hortalizas, 158
apio-abedul-artemisa-especias, 158
látex-frutas, 159
de proteínas de transferencia de lípidos, 158-9
apio-abedul-artemisa-especias, 158
disfunción reactiva de las vías respiratorias (SDRVR), 242
enterocolitis provocado por proteínas alimentarias (SECPPA), 136, 226-32
alimentos sólidos, 228-9
características clínicas, 228-9

diagnóstico, 229
diagnóstico diferencial, **229**
evolución natural, 231-2
anatomía patológica, 231
genética, 231
manifestaciones clínicas, 231-2
frente a enteropatía provocada por proteínas alimentarias/anemia ferropénica, **227**
implicación de anticuerpos IgG e IgA, 232
leche de vaca o soja, 228
mecanismos inmunitarios, *232*
perspectiva histórica, 228
prevalencia, 228
provocación alimentaria oral, 229-30, **230**
prueba de parche atópico, 229, 287-8
resolución para alimentos frecuentes, **231**
respuestas inmunitarias humorales, 232
TNF-α, 231-2
tratamiento, 229
dietético, 230
hipersensibilidad a *Candida*, 331
látex-frutas, 159
llanto, 190, *Véase también* Cólico del lactante
polen-alimentos, 319, 575
proteína de transferencia de lípidos, 158-9
restaurante chino, 534
sensibilidad química múltiple (SQM), 332
SQM, *Véase* Síndrome de sensibilidad química múltiple
Síntomas respiratorios provocados por alimentos, 167
tratamiento del paciente, 170-1
antecedentes médicos, 170-1
exploración física, 171

intervenciones, 171
provocaciones alimentarias orales, 171
pruebas
intraepidérmicas, 171
de laboratorio, 171
Sistema inmunitario de la mucosa
inflamación controlada/fisiológica, 4-5
introducción, 3-4
tolerancia oral, 5-7, **5**
Solanina, 443-4
Solanum tuberosum, 443
Sorbitol, 504
South Pacific Epidemiological and Health Information Service (SPEHIS), 514
SPEHIS, *Véase* South Pacific Epidemiological and Health Information Service
Staphylococcus aureus, 141, 542
Stories from the Heart: A Collection of Essays from Teens with Food Allergies de FAAN, 454
STX, *Véase* Saxitoxinas
Suero de leche, 449
Sulfitos, 338-9, 346
características técnicas, **365**
manifestaciones clínicas, 357-8
mecanismos, 361
prevalencia, 360-1
tratamiento, 364-5
Suplementos
dietéticos de ω-3
artritis reumatoide, 568-9
nutricionales, 481-3
ácidos grasos, 481-2
antioxidantes y oligoelementos, 483
hipernutrición, 483

vitaminas dietéticas, 482-3
Sustancias químicas sintéticas tóxicas, 504-7
aditivos alimentarios, 504-5
intoxicación por aceite tóxico, 504-5
migración de envases y contenedores, 506
niacina, 504
sorbitol, 504
sustancias químicas
agrícolas, 505-6
industriales, 506-7

T

Tabla de crecimiento, Centers for Disease Control (CDC), 495
Tarjeta para el chef, ejemplo, *457*
Tartracina, 341, 344
asociación con asma, 382-5
colorantes alimentarios, 346
dermatitis atópica y reacciones cutáneas, 385-6
hipercinesia y trastornos del aprendizaje, 386-7
protocolo, **341**
reacciones de urticaria/angioedema, 380-2
Tejido linfoide
asociado al intestino (GALT), 192
anatomía, 9
características de las respuestas de anticuerpos, 7
asociado a mucosas (MALT), 568
Teobromina, *442*
Teofilina, *442*
Tetrodotoxinas (TTX), 508, 519-20
TIA1, *Véase* Antígeno intracelular restringido de los linfocitos T
Tiramina, 438, *442*
Titulación a punto final, 325

Tolerancia
inmunitaria
evaluación, 99
factores que afectan al desarrollo, 101-3
introducción, 98
lugar de inducción de tolerancia, 99
mecanismo, 103
mecanismos efectores, 100
oral, 99
inducción, 479-80
frente a desensibilización, 576
Toxicología de los alimentos, 503-11
definición, 503
fármacos y antibióticos veterinarios, 506
generalidades, 503-4
mercurio, 507
PCB y PBB, 506-7
sustancias químicas naturales, 507-11
componentes, 509-11
contaminantes, 507-9
sustancias químicas sintéticas, 504-7
aditivos alimentarios, 504-5
intoxicación por aceite tóxico, 504-5
migración de envases y contenedores, 506
niacina, 504
sorbitol, 504
sustancias químicas
agrícolas, 505-6
industriales, 506-7
trastornos alimentarios metabólicos, 511
fabismo, 511
intolerancia a la lactosa, 511

Toxina del cólera, 542
Trabajadores
del marisco
asma laboral, 247
exposición de alto riesgo, **249**
provocaciones por inhalación, *255*
seguimiento, *253*
vigilancia de la función pulmonar, 253, *253*
del procesamiento del cangrejo, *Véase* Trabajadores del marisco
Transglutaminasa tisular (tTG), 215
modificación del gluten por parte del huésped, 217
Transporte de antígenos, 36
eosinófilos, 38-9
linfocitos T, 37-8
procesamiento y presentación, 36-7
Traquealización, 202
Trastorno(s)
de angustia, 554
del espectro autista (TEA), 553
psicológicos, y alergia alimentaria, 552-4
celiaquía, 553
evaluación del paciente, 554-5
intolerancia ambiental, 554
trastorno
de angustia, 554
del espectro autista, 553
somatomorfos, 553-4
somatomorfos, 553-4
Tratamiento(s)
no demostrados, 329-30
dietas de rotación, 329
reflexología, 330

retirada de amalgamas de mercurio, 330
terapia
de neutralización, 329
ortomolecular, 329-30
no específico de alérgenos, 583-6, **585**
anti-IgE monoclonal humanizada, 583-6
medicina tradicional china, 585-6
inapropiados, 330-2
dietas de eliminación, 332
ecología clínica, 330-1
síndrome
de hipersensibilidad a *Candida*, 331
de sensibilidad química múltiple, 332
de neutralización, 327, 329
ortomolecular, 329-30
Tropomiosinas, 47
TSLP, *Véase* Linfopoyetina del estroma tímico
TTX, *Véase* Tetrodotoxinas

U

Umbral
en la DA, 142
determinación clínica, 89-90
dosis de provocación mínima de alimentos específicos, 91-2
industria alimentaria y usos reguladores, 94
linfopoyetina del estoma tímico (TSLP), 201
de sensibilización frente a provocación, 89
sustitutos clínicos, 90-1
utilidad, 92-3
Urticaria de contacto, 134

V

Vector portador de EMC (EMC-V), 574
Vértigo, 538-9
Vicia faba, 511
Vitaminas
  fuentes dietéticas, **497**
  suplementos, 482-3
Vitamina D, 126-7
  implicación en la alergia alimentaria, 126-7

W

Welcoming Guests with Food Allergies de FAAN, 457

Y

Yesotoxina (YTX), 524

Index

Portada 2
Índice de capítulos 4
Página de créditos 18
Colaboradores 20
Prefacio a la quinta edición 29
Abreviaturas 31
Parte 1: Reacciones adversas a antígenos alimentarios: ciencia básica 47
1: Sistema inmunitario de la mucosa 48
Introducción 50
Asociación de la inmunidad de la mucosa a la supresión: fenómenos de inflamación controlada y tolerancia oral 51
Tipos de respuestas de los anticuerpos en el tejido linfoide asociado al intestino 59
Anatomía del tejido linfoide asociado al intestino: patrones de transporte de antígenos 62
2: Bases inmunológicas de las reacciones mediadas por IgE 78
Introducción 80
Ruta de sensibilización 81
Captación de alérgenos en el intestino 82
Respuesta de los linfocitos T en la alergia mediada por IgE 83
Respuesta de las células B en la alergia mediada por IgE 85
IgG e IgA específicas de alérgeno 87
Genes y entorno 90
Reconocimiento inmunitario innato de alérgenos 93
Inflamación alérgica 95
Receptores de IgE 98
Mastocitos 99
Basófilos 103
Eosinófilos 106
Conclusión 108
3: Bases inmunológicas de las reacciones no mediadas por IgE 118
Introducción 120
Desarrollo de la alergia alimentaria 121
Anatomía del intestino 124

Mecanismos de defensa 128
Tolerancia oral 130
Transporte de antígenos 132
Procesamiento y presentación de antígenos 133
Linfocitos T 135
Eosinófilos 138
Enterocolitis y proctocolitis provocadas por proteínas alimentarias 141
Celiaquía 142
Esofagitis y gastroenteritis eosinófilas alérgicas 143
Conclusiones 144
Agradecimiento 145
4: Alergias alimentarias: características moleculares e inmunológicas 161
Introducción 163
Familias de proteínas alérgenas alimentarias 164
Alérgenos alimentarios de origen animal (Tabla 4.2) 166
Alérgenos alimentarios de origen vegetal (Tabla 4.3) 172
Bases de datos de alérgenos 185
¿Qué significa esto? 186
Agradecimiento 188
5: Biotecnología e ingeniería genética 208
Introducción 210
Biotecnología vegetal 211
Soja Roundup Ready: un caso práctico sobre la evaluación de la seguridad alimentaria 217
Estrategia de evaluación general para la alergia alimentaria 225
Resumen de la evaluación de la alergia: la soja Roundup Ready 233
Tendencias de la ciencia de evaluación de riesgos 234
Valor de la medición del grado de expresión de los alérgenos como parte de la evaluación del riesgo de alergia de los cultivos transgénicos 239
Eliminación de alérgenos de los alimentos 243
Consenso internacional: una estrategia común 246
Conclusiones y perspectivas futuras 247
6: Umbrales de reactividad a los alérgenos alimentarios 260
Introducción 261
Definición de umbral 262
Umbrales de sensibilización frente a provocación 264
Determinación clínica de las dosis umbrales individuales 265
Correlatos clínicos de los umbrales de reactividad 268

Dosis de provocación mínima de alimentos específicos 269
Utilidad de los umbrales individuales para la reactividad 273
Industria alimentaria y usos reguladores de la información sobre umbrales 275
Conclusiones 277
7: Tolerancia inmunológica 286
Introducción 287
Organización del sistema inmunitario digestivo 288
Captación digestiva de antígenos 289
Evaluación de la tolerancia oral 290
Lugar de inducción de tolerancia 291
Mecanismos efectores de la tolerancia oral 292
Presentación de antígenos en el tubo digestivo: función de las células dendríticas 295
Factores que influyen en el desarrollo de tolerancia oral 297
Conclusión 302
8: Métodos diagnósticos in vitro en la evaluación de la hipersensibilidad alimentaria 312
Introducción 314
Análisis de anticuerpos específicos de alimentos 315
Indicaciones para el análisis de IgE específicas de alérgenos 320
Detección de anticuerpos IgG e IgA en la celiaquía 321
Alérgenos alimentarios 322
Componentes alérgenos de los alimentos 323
Epítopos de alérgenos alimentarios 325
Concentraciones cuantitativas predictivas de IgE específica de alérgeno 327
Parámetros y análisis de utilidad escasa o nula en el diagnóstico de alergia alimentaria 330
Consideraciones analíticas 333
Resumen 334
Parte 2: Reacciones adversas a antígenos alimentarios: ciencia clínica 341
9: Teorías acerca de la prevalencia creciente de alergias alimentarias 342
Introducción 343
10: Conjunto de reacciones alérgicas alimentarias 367
Introducción 368
Reacciones mediadas por IgE 371
Reacciones no mediadas por IgE 376

Reacciones alimentarias adversas asociadas con enfermedad eosinófila 379
Trastornos asociados con múltiples mecanismos inmunitarios 382
Resumen 384
11: Reacciones cutáneas: dermatitis atópica y otras reacciones cutáneas mediadas y no mediadas por IgE 392
Introducción 393
Inmunofisiopatología de la dermatitis atópica 394
Alergia alimentaria en la dermatitis atópica 396
Epidemiología de la alergia alimentaria en la dermatitis atópica 405
Diagnóstico de hipersensibilidad alimentaria en pacientes con dermatitis atópica 407
Tratamiento 413
Evolución natural de la hipersensibilidad alimentaria 414
Conclusiones 416
12: Síndrome de alergia bucal 426
Introducción 427
Epidemiología 428
Características clínicas 429
Bases moleculares/patogenia 430
Alérgenos 431
Síndromes de pólenes-alimentos 434
Diagnóstico 438
Tratamiento 440
Direcciones futuras 442
Conclusiones 445
13: Vías respiratorias e hipersensibilidad alimentaria 455
Introducción 456
Epidemiología 457
Presentaciones respiratorias de la alergia alimentaria 458
Alérgenos 460
Vías de exposición 461
¿Cuál es la relación entre las vías respiratorias y la hipersensibilidad alimentaria? 463
Tratamiento de los pacientes con síntomas respiratorios provocados por alimentos 467
Resumen y conclusiones 469
14: Anafilaxia y alergia alimentaria 477
Introducción 478
Definiciones 479

Prevalencia 482
Etiología 486
Diagnóstico 490
Tratamiento 495
Pronóstico 501
15: Cólico del lactante y alergia alimentaria 511
Introducción 513
Epidemiología del cólico 514
Factores del lactante y de los padres asociados al cólico del lactante 516
Cólico del lactante y trastornos digestivos 523
Tratamiento dietético del cólico 526
Conclusión 530
16: Esofagitis eosinófila, gastroenteritis y colitis 540
Esofagitis eosinófila 541
Gastroenteritis eosinófila (gastroenterocolitis) 552
Proctocolitis eosinófila 558
17: Enteropatía sensible al gluten 573
Introducción 574
Etiología 576
Epidemiología 582
Evolución natural de la celiaquía 583
Presentación clínica 584
Pruebas diagnósticas para la celiaquía 587
Tratamiento 591
Prevención 595
Mortalidad en la celiaquía 598
18: Enteropatía y enterocolitis provocadas por proteínas alimentarias 607
Introducción 609
Síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias 612
Enteropatía provocada por proteínas alimentarias 623
Anemia ferropénica 629
Conclusión 631
19: Reacciones laborales a alérgenos alimentarios 643
Introducción 645
Definiciones y clasificaciones 646
Prevalencia e incidencia 648
Factores de riesgo 651
Compuestos asociados con las enfermedades laborales alérgicas de los 654

trabajadores dedicados a los alimentos 654

Relación entre vías de sensibilización: inhalación laboral frente a ingesta extralaboral 667
Diagnóstico 668
Pronóstico 678
Prevención y tratamiento 680
Conclusiones 682
Parte 3: Reacciones alimentarias adversas: diagnóstico 695
20: Análisis de IgE: diagnóstico in vitro 697
Introducción 699
Métodos de las pruebas diagnósticas habituales para la determinación cuantitativa de IgE específica de alérgenos alimentarios 700
IgE total 706
Diagnóstico por componentes con alérgenos alimentarios individuales y péptidos alérgenos 707
IgE específica de alérgenos alimentarios y marcha atópica 712
21: Diagnóstico in vivo: pruebas cutáneas y provocaciones 719
Introducción 721
Pruebas intraepidérmicas 722
Acciones diagnósticas adicionales antes de las provocaciones alimentarias orales 732
Anamnesis y exploración física 733
Dietas de eliminación diagnóstica 735
Provocaciones alimentarias orales 736
Resumen 739
22: Pruebas de parche atópico en las alergias alimentarias 747
Introducción 748
Historia 749
Dermatitis atópica 750
Esofagitis eosinófila 752
Síndrome de enterocolitis provocado por proteínas alimentarias 753
Cuestiones sin resolver 758
Conclusión 759
23: Dietas de eliminación y provocaciones alimentarias orales 765
Introducción 767
Perspectiva histórica 768
Dietas de eliminación de alimentos 769
Provocaciones alimentarias orales 772

24: Abordaje global del diagnóstico de alergias alimentarias y directrices de alergias alimentarias 789
¿Por qué es importante el diagnóstico sistemático de la alergia alimentaria? 791
De la anamnesis centrada a las pruebas in vivo e in vitro específicas 799
Uso de pruebas cutáneas y análisis de sangre en el seguimiento de los pacientes 803
25: Antígenos alimentarios ocultos y con reactividad cruzada 813
Introducción 815
Alérgenos alimentarios ocultos 817
Alérgenos alimentarios con reactividad cruzada 824
Reacciones cruzadas entre alimentos/familias de alimentos específicos 826
Resumen y tratamiento 833
26: Prácticas controvertidas y métodos no comprobados en la alergia 844
Introducción 845
Definiciones 847
Pruebas «controvertidas» 848
Pruebas no comprobadas 849
Pruebas inapropiadas 856
Tratamientos no comprobados 858
Autoinyecciones de orina 861
Tratamientos inapropiados 862
Conclusión 867
Parte 4: Reacciones adversas a aditivos alimentarios 871
27: Asma y aditivos alimentarios 873
Introducción 874
Análisis de los estudios del asma 875
Conclusiones 885
28: Urticaria, angioedema y anafilaxia provocados por aditivos alimentarios 888
Mecanismos de la urticaria, el angioedema y la anafilaxia provocados por aditivos 891
Diseño del estudio para las pruebas de provocación con aditivos alimentarios en pacientes con urticaria/angioedema 895
Aditivos individuales en la urticaria aguda: descripción, provocaciones y pruebas 898
Hipersensibilidad a aditivos alimentarios en la urticaria idiopática crónica/angioedema 908
Recomendaciones para los protocolos de provocación con aditivos alimentarios en pacientes con urticaria, angioedema y/o anafilaxia 914

alimentarios en pacientes con urticaria, angioedema y/o anafilaxia
Conclusión 917
29: Sulfitos 924
Introducción 925
Manifestaciones clínicas de la hipersensibilidad a los sulfitos 926
Prevalencia 932
Mecanismos 935
Diagnóstico 940
Tratamiento 943
Usos en alimentos y fármacos 945
Destino de los sulfitos en los alimentos 948
Probabilidad de las reacciones a los alimentos con sulfitos 950
Dietas de evitación 953
Conclusión 955
30: Glutamato monosódico 963
El quinto sabor: l-glutamato 965
Glutamato monosódico y neurotoxicidad 968
Complejo sintomático del glutamato monosódico 970
El glutamato monosódico y la Food and Drug Administration 977
Conclusión 978
31: Tartracina, colorantes azoicos y colorantes no azoicos 985
Reacciones de urticaria/angioedema asociadas a la tartracina y otros colorantes 988
Asma asociada a la tartracina y otros colorantes 992
Anafilaxia por ingestión de colorantes 999
Dermatitis atópica y reacciones cutáneas a la tartracina 1000
Dermatitis de contacto por tartracina y colorantes azoicos 1001
Otras reacciones cutáneas a la tartracina y los colorantes azoicos 1002
Hipercinesia y tartracina 1003
Conclusiones 1005
32: Reacciones adversas a los antioxidantes hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado 1011
Toxicología 1015
Asma/rinitis 1017
Urticaria 1019
Dermatitis 1024
Mecanismos 1025
Efectos no confirmados 1026
Resumen 1027

33: Reacciones adversas a benzoatos y parabenos 1034
Benzoatos y parabenos como aditivos de alimentos y bebidas 1036
Benzoatos, parabenos y asociaciones con urticaria crónica-angioedema 1038
Benzoatos, parabenos y asociaciones con asma 1043
Benzoatos, parabenos y anafilaxia 1044
Benzoatos, parabenos y dermatitis 1045
Otras reacciones 1048
Resumen y conclusiones 1051
34: Saborizantes y colorantes alimentarios 1057
Colorantes alimentarios 1059
Saborizantes alimentarios 1082
Resumen 1090
Parte 5: Temas actuales en las reacciones alimentarias adversas 1111
35: Reacciones farmacológicas alimentarias 1113
Introducción 1114
Aminas vasoactivas 1115
Monoaminas 1120
Metilxantinas 1123
Capsaicina 1127
Etanol 1129
Miristicina 1131
Psoralenos 1133
Solanina y chaconina 1134
Ácido glicirretínico 1136
Oleocantal 1138
36: Abordaje de la alergia alimentaria 1148
Introducción 1150
Evitación de alérgenos 1151
Identificación del alérgeno 1152
Lectura de etiquetas 1153
Contacto cruzado 1159
Cocinado 1161
Impacto psicosocial 1162
Adolescentes y adultos jóvenes: pacientes de alto riesgo 1165
Abordaje de la alergia alimentaria en el colegio 1167
Comer fuera de casa 1171
Ocasiones especiales 1175
37: Evolución natural de la alergia alimentaria 1180

37: Evolución natural de la alergia alimentaria 1180
Introducción 1181
Estudios sobre el desarrollo de alergia alimentaria 1182
Estudios sobre la desaparición de la alergia alimentaria 1185
Alergia a la leche 1187
Alergia al huevo 1192
Alergia al cacahuete 1193
Alergia a frutos secos 1196
Otros alimentos 1197
Alergia alimentaria en los adultos 1198
Seguimiento del niño alérgico 1199
Conclusiones 1201
38: Prevención de la alergia alimentaria 1208
Introducción 1209
Retos metodológicos 1211
Inicio de la sensibilización y de la alergia alimentaria 1216
Dieta materna (durante el embarazo y/o la lactancia) y prevención de la alergia alimentaria 1217
Alimentación complementaria del lactante y prevención de la alergia alimentaria 1220
Medidas dietéticas maternas y de los lactantes combinadas y prevención de la alergia alimentaria 1226
Vías de sensibilización, sensibilización cruzada e inducción de la tolerancia oral 1228
Leche no pasteurizada, probióticos y prebióticos 1232
Suplementos nutricionales 1235
Conclusiones 1240
39: Dietas y nutrición 1251
Introducción 1253
Lectura de las etiquetas 1254
Seguridad en la preparación de alimentos 1258
Recursos 1259
Nutrición 1260
Ingestas dietéticas de referencia 1261
Productos horneados con leche y huevo 1274
Resumen 1281
40: Toxicología alimentaria 1287
Intoxicaciones causadas por sustancias químicas sintéticas de los alimentos 1290

alimentos 1297
Trastornos alimentarios metabólicos 1306
41: Toxinas de pescados y mariscos 1312
Introducción 1314
Generalidades 1316
Intoxicaciones frecuentes asociadas con pescados 1321
Intoxicaciones frecuentes asociadas a mariscos 1328
Conclusiones 1339
Agradecimientos 1343
42: Reacciones neurológicas a alimentos y aditivos alimentarios 1352
Migraña 1353
Epilepsia 1367
Vértigo 1370
Hemiplejía 1371
Sensibilidad al gluten y anomalías neurológicas 1372
43: Estrategias experimentales en el estudio de la alergia alimentaria 1380
Modelos animales de alergia alimentaria mediada por IgE 1381
Estrategias experimentales con muestras humanas 1387
Conclusiones 1393
44: Alergia alimentaria: consideraciones psicológicas y calidad de vida 1401
Introducción 1404
Impacto psicológico y calidad de vida 1405
Soporte psicosocial de pacientes y familias con alergia alimentaria 1408
Alergia alimentaria y trastornos psicológicos 1411
Abordaje del paciente con síntomas psicológicos atribuidos a alergia alimentaria 1416
45: Alimentos y enfermedades reumatológicas 1429
Introducción 1431
Artritis reumatoide 1432
Dieta en la etiología de la artritis reumatoide 1433
Genética en la etiología de la artritis reumatoide: posibles interacciones con alimentos 1434
Alergia/intolerancia alimentaria en la artritis reumatoide 1435
Posibles mecanismos de intolerancia/alergia alimentaria en la artritis reumatoide 1442
Suplementos dietéticos de ω-3 y artritis reumatoide 1447
Probióticos en el tratamiento de la artritis 1450
Resumen 1451

Apéndice 1452
46: Enfoques de tratamiento en desarrollo 1461
Enfoques inmunoterapéuticos para el tratamiento de la alergia alimentaria 1464
Inmunoterapia específica de alérgeno 1466
Inmunoterapia oral 1469
Inmunoterapia con proteínas alimentarias modificadas genéticamente 1485
Tratamiento no específico de alérgeno 1488
Conclusiones 1493
Índice alfabético 1501